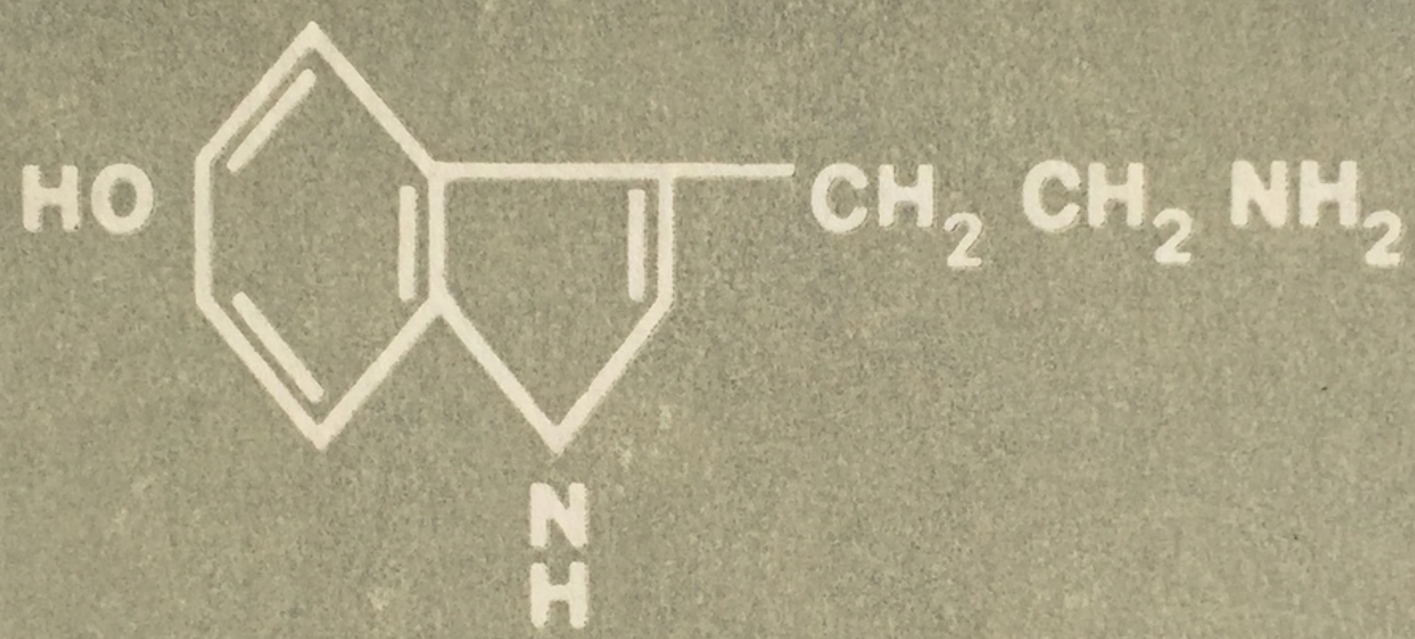
Е. А. ГРОМОВА

Серотонин и его роль в организме



АКАДЕМ

Издатель

АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК СССР

Е. А. ГРОМОВА

Серотонин и его роль в организме

Издательство «Медицина» — Москва — 1966

УДК 612.018:547.57

АННОТАЦИЯ

Монография обобщает результаты исследований отечественных и зарубежных ученых по изучению различных сторон биологического действия серотонина (5-окситриптамина).

Особое внимание уделено его роли в регуляции кровообращения и деятельности центральной нервной системы в связи с существующими представлениями о значении нарушений обмена серотонина в генезе некоторых сердечно-сосудистых, нервных и психических заболеваний (гипертония, инфаркт миокарда, эпилепсия, шизофрения и др.).

Монография представляет интерес для физиологов, биохимиков, фармакологов и врачей.

ABSTRACT

Ths short monograph contains present review of the researches of various biological action of Serotonin (5-hydroxytryptamine).

Particular attention is paid to its role in the regulation of circulation and in the action of the central nervous system in connection with the discussion of the role of metabolic disturbances of serotonin in the genesis of certain cardio-vascular, nervous and mental diseases (hypertension, infarction of the myocardiom, epilepsy, schizophrenia etc).

The book is of value to the physiologist, pharmacologist end clinicist.

ИЗДАНИЕ ОДОБРЕНО И РЕКОМЕНДОВАНО К ПЕЧАТИ РЕДАКЦИОННО-ИЗДАТЕЛЬСКИМ СОВЕТОМ ПРИ ПРЕЗИДИУМЕ АМН СССР

5—3—1
268—66

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие 3

Введение 7

Глава I. **Распространение серотонина в природе и его обмен** 13

Глава II. **Роль серотонина в регуляции функций сердечно-сосудистой системы** 30

Концентрация серотонина в крови человека и животных 31
Роль серотонина в регуляции сосудистого тонуса 36
Влияние серотонина на деятельность сердца 48

Глава III. **Влияние серотонина на двигательную функцию организма** 76

Влияние серотонина на спонтанную двигательную активность и двигательные рефлексы животных 77
Взаимодействие серотонина с судорожными и антисудорожными веществами 92
Изменения концентрации серотонина в организме животных при повышенной двигательной активности 96

Глава IV. **Роль серотонина в деятельности центральной нервной системы** 102

Распределение серотонина в головном мозгу животных и человека 103
Образование серотонина при возбуждении различных ганглионарных структур 111
Влияние серотонина на спонтанную электрическую активность головного мозга 115

Влияние серотонина на вызванные потенциалы головного мозга 128
Влияние серотонина на высшую нервную деятельность животных 145

Глава V. **Серотонин и психическая деятельность** . . . 149

Изменения метаболизма серотонина у психически больных 150
Влияние серотонина, его предшественников и некоторых его аналогов на психическую функцию здоровых и психически больных людей 153
Влияние на психическую деятельность антагонистов серотонина 155
Связь обмена серотонина с действием психофармакологических средств 160

Заключение 167

Литература 171

ПРЕДИСЛОВИЕ

Монография доктора биологических наук Е. А. Громовой «Серотонин и его роль в организме» посвящена одному из наиболее актуальных и интересных вопросов, относящихся к проблеме нейро-гуморальной регуляции физиологических функций организма.

Перспектива развития этой проблемы в значительной мере связана с исследованием роли нейротропных веществ эндогенного происхождения в механизмах регуляции различных функций организма в условиях нормы и патологии. Одним из таких веществ является серотонин (5-окситриптамин) — промежуточный продукт аминокислотного обмена.

Со времени открытия этого вещества и его синтеза прошло уже 15 лет, однако интерес исследователей к этому веществу не только не снизился, но, наоборот, резко возрос, о чем свидетельствуют многочисленные исследования ученых всего мира, направленные на выяснение различных сторон физиологического действия серотонина.

Диапазон этого действия очень широк. К настоящему времени накопились данные, свидетельствующие, что серотонин принимает участие в регуляции функций двигательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной и других систем организма.

Особый интерес представляют данные относительно роли серотонина в деятельности центральной нервной системы.

Характер распределения серотонина в головном мозгу животных и человека, высокая чувствительность к нему некоторых структур мозга и ряд других наблюдений дали основание предполагать наличие в головном мозгу серотонинергических и серотонинореактивных структур. Возникло представление о медиаторной функции серотонина.

Все это послужило основанием для предположения о значении нарушений нормального обмена серотонина в патологии. В частности, имеются представления о возможной роли нарушений метаболизма серотонина в генезе ряда сердечно-сосудистых, нервных и психических заболеваний, таких, как инфаркт миокарда, гипертония, шизофрения, эпилепсия и др.

Эти предположения нуждаются в дальнейших экспериментально-клинических исследованиях, которые являются делом будущего. Для успешной разработки указанных вопросов необходимо использование предшествующего в этом отношении опыта.

В связи со сказанным надо приветствовать, что Е. А. Громова взяла на себя труд обобщить этот опыт в своей монографии.

Представленные в монографии материалы освещают не все аспекты физиологического действия серотонина. Они ограничены областью исследований его функции в деятельности сердечно-сосудистой, двигательной и нервной систем организма, т. е. той областью, которую разрабатывает автор.

Наряду с обзором работ по серотонину и их систематизацией в монографии представлены результаты исследований автора и его сотрудников, ведущихся в лаборатории физиологического анализа эндогенных нейротропных веществ Института нормальной и патологической физиологии Академии Медицинских Наук СССР.

Из собственных исследований автора, на мой взгляд, наибольший интерес представляют данные о наличии серотонинергических структур в определенных областях гипоталамуса и о функциональных изменениях этих структур под влиянием экзогенного серотонина. Эти данные могут явиться ключом к пониманию механизмов широкого диапазона действия серотонина на различные вегетативные функции организма. Поэтому исследования в этом направлении следует продолжать.

Сосредоточие интересов автора вокруг вопросов, связанных с пониманием нейро-гуморальных механизмов гипоталамической регуляции функций, является не случайным. Будучи ученицей А. Д. Сперанского, Е. А. Громова развивает его идеи о трофической функции нервной системы, которая связана прежде всего с гипоталамической областью мозга. С этих позиций она оценивает функциональную роль в организме нейротропных веществ эндогенного происхождения, в том числе и серотонина.

Все сказанное свидетельствует о том, что выход монографии Е. А. Громовой является вполне своевременным. Она несомненно окажется полезной для широкого круга исследователей — физиологов, биохимиков, фармакологов и клиницистов.

Академик В. В. Парин

ВВЕДЕНИЕ

В сложных процессах нейро-гуморальной регуляции функций организма существенная роль принадлежит эндогенным биологически активным веществам нейротропного действия. Функция этих веществ неразрывно связана с нервной системой, в деятельности которой они принимают прямое участие. Это участие является сложным и трудно поддается анализу. Оно связано с метаболизмом нервной ткани, физико-химическими процессами, лежащими в основе нервного возбуждения, и трофической функцией нервной системы.

Представление о трофической функции нервной системы, развивавшееся в нашей стране И. П. Павловым и его учениками Л. А. Орбели и А. Д. Сперанским, включает в себя понятие о неразрывности процесса нервного возбуждения с комплексом сопровождающих его физико-химических процессов как в самой нервной ткани, так и в иннервируемых ею структурах.

Это представление о трофической функции нервной системы, понимаемой в широком смысле, вначале базировалось преимущественно на фактах, обнаруженных в патологии, так как выявление нервнотрофических процессов в нормальной деятельности организма в ту пору было недоступным именно потому, что эти процессы определяют само понятие нормы (А. Д. Сперанский, 1935).

В настоящее время, благодаря успешному развитию новых методов нейрофизиологического, биохимического и электронно-микроскопического анализа, изучение процессов нервной регуляции и трофики стало доступным на всех уровнях целостного организма.

Иллюстрацией этого положения являются огромные успехи в исследовании тонких механизмов разносторонней деятельности нервной системы, среди которых немалую роль играют нейтротропные вещества эндогенного происхождения.

Автор этой монографии, являясь учеником А. Д. Сперанского, видит свою задачу в изучении роли этих веществ как одного из звеньев трофической функции нервной системы.

В процессе этого изучения автор и его сотрудники сосредоточили внимание главным образом на функции гипоталамуса, в деятельности которого нейро-гуморальные механизмы играют особенно важную роль. Наш интерес к этой области мозга определился двумя обстоятельствами. Первое обстоятельство заключается в том, что гипоталамус является одним из основных центров подкорковой интеграции вегетативных функций организма, нервнотрофический компонент которой был раскрыт в исследованиях А. Д. Сперанского и его сотрудников, установивших, что поражение или хроническое раздражение гипоталамических структур сопровождается обширными и разнообразными проявлениями дистрофических процессов.

О большом разнообразии в нарушениях различных функций организма при поражениях диэнцефальной области головного мозга свидетельствуют также и клинические наблюдения. Широко известные исследования в этом направлении покойного Н. И. Гращенкова, Г. Н. Кассиля и их сотрудников показали, что диэнцефальная патология включает в себя расстройства целого ряда как соматических, так и висцеральных функций организма (Н. И. Гращенков, 1964; Н. И. Гращенков и Г. Н. Кассиль, 1963, 1964). Анализ этих данных под углом зрения представлений о трофической функции нервной системы свидетельствует об особой роли гипоталамической области мозга в этой функции.

Второе обстоятельство, определившее наш интерес к гипоталамусу при изучении функции эндогенных нейро-

тропных веществ, заключается в том, что эта область мозга является местом наибольшей концентрации многих из этих веществ. Гипоталамическая область мозга представляет собой своеобразный «резервуар» таких биологически активных веществ, как ацетилхолин, норадреналин, серотонин, гистамин, гамма-аминомасляная кислота, субстанция Р, вазопрессин и др., что, очевидно не случайно, а свидетельствует о наличии в гипоталамусе химически гетерогенных структур и связей.

Изучение функциональных связей гипоталамуса и роли образующихся в нем биологически активных веществ в регуляции функций организма — предмет исследования многих ученых.

Одним из биологически активных веществ, образующихся в гипоталамусе, является серотонин (5-окситриптамин). Это вещество привлекло особое внимание исследователей в последнее время, о чем свидетельствует появление в печати ряда обзоров, освещающих различные стороны его обмена и физиологического действия (Г. А. Чернов и А. А. Липац, 1958; Page, 1958; В. А. Энгельгардт, 1959; Г. А. Чернов, 1960; Т. С. Пасхина, 1960; А. Я. Могилевский, 1960; Е. Г. Пухальская, 1960; В. М. Банщиков и Г. В. Столяров, 1961; Walaszek, 1961; Erspamer, 1961; А. Д. Ноздрачев, 1962; В. В. Меньшиков и Л. С. Бассалык, 1963; Н. Н. Суворов, 1964, и др.).

Интересно, что это вещество было открыто и описано в двух вариантах.

С одной стороны, Erspamer (1940), работавший в Италии, выделил из экстрактов слизистой оболочки желудка кролика биологически активное вещество, названное им энтерамином, который вызывал сокращение гладкой мускулатуры изолированных органов и повышение кровяного давления у животных.

С другой стороны, несколькими годами позже в Нью-Йорке, в Рокфеллеровском институте медицинских исследований Rapport, Green и Page (1947, 1948) выделили из сыворотки бычьей крови в кристаллическом виде вещество, обладавшее сильным вазоконстрикторным эффектом. В соответствии с его происхождением из сыворотки и сократительным действием на гладкую мускулатуру они назвали его серотонином.

И лишь впоследствии оба эти биологически активные агента были идентифицированы как одно и то же

химическое вещество — 5-окситриптамин, который в 1951 г. был синтезирован Hamlin и Fischer и независимо от них Speeter, Heinzelmann, Weisblat (1951).

Синтез серотонина расширил возможность интенсивного изучения его биологической активности. В результате было обнаружено, что серотонин обладает широким спектром физиологического действия на организм.

В настоящее время можно считать твердо установленным, что серотонин играет большую роль в регуляции моторной функции желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и что он принимает активное участие в сложной координирующей деятельности центральной нервной системы.

При этом наибольшее внимание исследователей привлекает вопрос о механизме действия этого вещества на нервную систему.

Характер распределения серотонина в тканях центральной нервной системы и высокая чувствительность некоторых структур головного мозга к его действию дали основание развить представление о том, что серотонин является одним из медиаторов нервного возбуждения, специфичным для определенных синаптических образований головного мозга (Brodie и Shore, 1957, и др.). Возникло представление о серотонинергических и серотонинореактивных структурах головного мозга. В связи с этим были высказаны предположения о том, что некоторые симптомы психических и неврологических заболеваний связаны с нарушением обмена серотонина в тканях мозга.

Это далеко идущее предположение опирается на некоторые экспериментальные данные, показавшие, что целый ряд антагонистов серотонина обладает сильным возбуждающим и даже галлюциногенным действием. На основании этого Woolley и Shaw (1954) высказали предположение, что дефицит серотонина в организме может быть одной из причин шизофрении.

Хотя такая точка зрения является гипотетической, однако она свидетельствует о той большой роли, которую отводят серотонину в деятельности центральной нервной системы.

Естественно, что все эти предположения привлекли к серотонину внимание широкого круга исследователей: физиологов, биохимиков, фармакологов, патофизиологов

и клиницистов. В результате в литературе появились многочисленные сообщения относительно действия серотонина на различные функции центральной нервной системы. Кроме того, большое внимание серотонину уделяется также в связи с его активным участием в процессах свертывания крови, регуляции сердечно-сосудистой системы и других функций организма.

Все это побудило нас обобщить основные данные, касающиеся некоторых сторон действия серотонина на организм животных и человека.

За 15 лет, прошедших со времени осуществления синтеза серотонина, накопилось огромное количество работ, посвященных анализу его биологической активности. Объем книги не позволяет представить обзора работ, касающихся всех сторон действия серотонина на организм. Поэтому в ней будут представлены материалы, посвященные главным образом изучению его влияний на функции нервной и сердечно-сосудистой систем организма, что представляет наибольший интерес в связи с практическим использованием в клинике нервно-психических и сердечно-сосудистых заболеваний ряда веществ, оказывающих влияние на метаболизм серотонина.

Материалы книги разбиты на пять самостоятельных глав. Первая глава содержит сведения об обмене серотонина и его распространении в природе.

Вторая глава посвящена анализу роли серотонина в регуляции функции сердечно-сосудистой системы. В ней рассматриваются вопросы, связанные с участием серотонина в регуляции сосудистого тонуса и деятельности сердца, что представляет интерес в связи с существующими предположениями о значении нарушений метаболизма серотонина в генезе гипертонии и инфаркта миокарда.

Третья глава посвящена вопросу о влиянии серотонина на двигательную функцию организма. В ней подвергнуты специальному анализу представления о его антисудорожном действии.

В четвертой главе обобщены материалы, касающиеся роли серотонина в деятельности центральной и периферической нервной системы. При этом особое внимание уделено представлению о медиаторной функции серотонина.

Последняя, пятая глава посвящена вопросам о связи метаболизма серотонина с психической функцией. В ней представлены также материалы по изучению влияния некоторых психофармакологических средств на обмен серотонина.

Наряду с изложением литературных данных в монографии приведены также собственные исследования автора и его сотрудников, проводившиеся в лаборатории физиологического анализа эндогенных нейротропных веществ Института нормальной и патологической физиологии АМН СССР по вопросу о роли серотонина в деятельности центральной нервной системы. Полученные при этом данные, свидетельствующие о наличии серотонинергических структур в гипоталамической области мозга и о влиянии экзогенного серотонина на функциональное состояние этих структур, нашли отражение во II и IV главах монографии. Результаты исследования влияния серотонина и некоторых его антагонистов на синаптическую передачу нервного возбуждения в спинномозговых структурах представлены в III главе, посвященной анализу механизмов действия серотонина на двигательную функцию.

В заключение пользуюсь возможностью выразить мою признательность сотрудникам и друзьям, участвующим в разработке данной проблемы: К. Н. Ткаченко, В. Н. Проводиной, Н. Л. Векшиной, Г. А. Романовой, А. А. Прессман, С. А. Скуратовой и И. М. Гильман. От их имени и от себя лично искренне благодарю дорогого и глубокоуважаемого Василия Васильевича Парина, своим вниманием стимулировавшего наши исследования.

Автор.

ГЛАВА I

РАСПРОСТРАНЕНИЕ СЕРОТОНИНА В ПРИРОДЕ И ЕГО ОБМЕН

Серотонин широко распространен в природе. Он был выделен из органов и тканей различных животных — позвоночных и беспозвоночных, а также из ряда растений (Collier, 1957; Collier и Chesher, 1956; Фан Тянь-ци 1959; М. Ф. Петрова, П. Г. Меньшиков, 1961; С. П. Александрюк, 1964, и др.).

У млекопитающих животных наибольшее количество серотонина найдено в тканях желудочно-кишечного тракта и в селезенке, как это видно из табл. 1, взятой из работы Collier (1957).

Большие концентрации серотонина обнаружены также в тучных клетках кожи у крыс. В мозгу животных и человека серотонин распределен неравномерно.

Количество серотонина в тканях организма резко меняется в условиях патологии. Наибольшие его концентрации были обнаружены в карциноидных опухолях кишечника. При этих опухолях, кроме того, наблюдалось резкое увеличение содержания серотонина в крови больных.

Анализ субклеточного распределения серотонина с помощью метода фракционного ультрацентрифугирования позволил установить некоторые особенности характера его распределения в различных органах. Оказалось, что в клетках мозга основное количество серотонина (60—70%) сосредоточено в митохондриях, в то время

как в клетках мукозы он наблюдается преимущественно в виде самостоятельных гранул (Walaszek, Abood, 1957, 1959; Baker, 1959; Kataoka, Kiyoshi, 1962; Whittaker, 1959).

Таблица 1

Распределение серотонина в органах и тканях собаки и крысы

Орган или ткань	Серотонин, мкг на 1 г свежей ткани	
	собака	крыса
Желудок	5,2	1,4
Тонкий кишечник	4,0	1,2
Двенадцатиперстная кишка (слизистая оболочка)	8,5	—
Двенадцатиперстная кишка (подслизистая)	0,2	—
Двенадцатиперстная кишка (мышечный слой)	0,15	—
Толстый кишечник	2,8	3,9
Печень	0,54	0,14
Почки	0,04—0,18	—
Селезенка	1,4 (4,6)	2,5 (2,8)
Легкие	0,26	1,2
Кости	—	0,02
Ухо	<0,03	1,01
Кожа живота	<0,03	1,34
Язык	—	1,38
Диафрагма	<0,01	—
Мышца бедра	0,004	—
Сердечная мышца	0,06—0,35	—
	0,003—0,005	—
Седалищный нерв	0,001	—
Мозг	0,1—0,36	0,24

При этом было установлено, что под влиянием некоторых физических, физико-химических (температура, осмотическое давление, pH) и фармакологических факторов серотонин высвобождается из митохондрий, которые сохраняют способность снова его адсорбировать.

Специальному изучению подвергался вопрос о месте образования серотонина в организме. В результате большинство исследователей склонно считать, что основным местом образования серотонина является система хромаффинных клеток. Очевидно, этим обусловлена преимущественная его концентрация (80—90%) в тканях желудочно-кишечного тракта, богатого энтерохромаф-

финными клетками. В этих клетках наблюдается скопление серотонина в виде гранул.

Erspamer и Asero (1952) высказали предположение, что хромаффинные клетки осуществляют эндокринную функцию и что их гормоном является серотонин.

Можно считать доказанным, что серотонин образуется также в клетках мозговой ткани. В пользу этого свидетельствует наличие в некоторых отделах мозга больших количеств серотонина и участвующего в его образовании энзима — 5-окситриптофандекарбоксилазы (Gaddum и Giarman, 1956; Udenfriend с соавторами, 1957).

Большинство данных о количественном содержании серотонина в различных тканях, органах и жидкостях организма было получено с помощью биологических тестов на изолированных органах и тканях. Методы биологического определения серотонина основаны на свойстве серотонина вызывать сокращение гладкой мускулатуры. В качестве тест-объектов наиболее часто используются тонкая или ободочная кишка крысы и морской свинки (Erspamer, 1952; Dalgliesh с соавторами, 1953), изолированная полоска ткани желудка крысы (Vane, 1957), изолированная матка эстрогенизированной крысы (Amin с соавторами, 1954).

Добавление определенных количеств экстрактов из тканей, содержащих серотонин, к жидкости, омывающей эти органы, вызывает их сокращение, которое сопоставляется с величиной сокращения, вызываемого стандартными растворами серотонина определенных концентраций. Результаты этого сопоставления позволяют судить о концентрации серотонина в исследуемых тканях. Удобным биологическим тестом являются также сосуды уха кролика или свиньи (Page, 1952; Grette, 1957), изолированное колечко сонной артерии, при пользовании которыми действие серотонина оценивается по изменению диаметра их просвета (Wolley и Shaw, 1952).

Рядом авторов в тех же целях использовались сердца различных моллюсков: садовой улитки (Х. С. Коштоянц, 1957), Venus mercenaria (Welsh, 1957), беззубки (Fänge, 1955) и др. Серотонин оказывает усиливающее действие на сокращение сердец этих беспозвоночных, выражающееся в учащении ритма и увеличении амплитуды сокращений. Twarog (1954) предложила метод биологического тестирования серотонина с использова-

нием передней ретракторной мышцы пластинчатожаберного моллюска — мидии, основанный на свойстве серотонина вызывать расслабление этой мышцы.

Одним из наиболее чувствительных методов количественного определения серотонина в тканях является метод Манухина и Бузникова (1960) — на эмбрионах голожаберных моллюсков, основанный на свойстве серотонина резко повышать их двигательную активность. К сожалению, применение этого метода ограничено необходимостью использования морской воды для содержания и разведения этих моллюсков, а также определенным возрастным периодом этих животных.

Сравнительная чувствительность ряда биологических методов количественного определения серотонина представлена в табл. 2.

Таблица 2

Сравнительная чувствительность различных методов биологического определения количества серотонина в тканях

Автор	Год	Объект	Пороговая концентрация серотонина, г/мл	Минимальное определяемое количество серотонина, г
Welsh	1954	Сердце моллюска Cyprina islandica	$1 \cdot 10^{-10}$	$1 \cdot 10^{-6}$
Amin с соавторами	1954	Изолированная матка крысы	$2 \cdot 10^{-9}$	$2 \cdot 10^{-3}$
Twarog, Page	1953	Передняя ретракторная мышца мидии (Mytilus edulis)	$2 \cdot 10^{-10}$	$2 \cdot 10^{-4}$
Fange	1955	Сердце моллюска беззубки (Anodonta cygnea)	$1 \cdot 10^{-9}$	$1 \cdot 10^{-6}$
Crette	1957	Изолированное перфузируемое ухо свиньи	—	$1{,}2 \cdot 10^{-2}$
Х. С. Коштоянц	1957	Сердце моллюска (садовая улитка) Helix pomatia	$1 \cdot 10^{-11}$	$1 \cdot 10^{-5}$
Gaddum и Paasonen	1955	Сердце моллюска Spisula solida	$1 \cdot 10^{-4}$	—
Vane	1957	Полоска ткани желудка крысы	$2 \cdot 10^{-10}$	$2 \cdot 10^{-4}$
Woolley и Shaw	1957	Сегмент сонной артерии	$2 \cdot 10^{-6}$	—
Б. Н. Манухин и Г. А. Бузников	1960	Эмбрионы голожаберных моллюсков (Dendronotus frondosus)	$1 \cdot 10^{-16}$	$5 \cdot 10^{-12}$

Несмотря на высокую чувствительность этих методов, позволяющих обнаружить серотонин даже при низких его концентрациях в исследуемой крови и других тканях организма, все они страдают общим недостатком — отсутствием точного доказательства специфичности его действия. В связи с этим при работе на перечисленных тест-объектах используются дополнительные приемы в целях дифференцирования эффекта серотонина от действия других биологически активных веществ (ацетилхолина, гистамина, катехоламинов, субстанции Р).

Значительным преимуществом в этом отношении обладают физико-химические методы определения серотонина, из которых большое распространение получил спектрофотофлюорографический метод Богданского (Bogdanski с соавторами, 1956).

Этот метод основан на свойстве обработанного соляной кислотой серотонина флюоресцировать под влиянием ультрафиолетовых лучей. Цвет и интенсивность свечения раствора, содержащего серотонин, являются аналитическими признаками, позволяющими производить как качественный, так и количественный его анализ. Спектральное разложение флюоресцентного свечения дает возможность точного определения наличия серотонина и его концентраций.

Сопоставление экспериментальных данных, полученных методом Bogdanski с результатами биологического тестирования серотонина в одних и тех же тканях (мозг, кровь), проведенное указанными авторами на различных животных, дало близкие результаты.

Несмотря на определенные преимущества спектрофотофлюорографического метода определения серотонина, применение его несколько ограничено из-за меньшей его чувствительности по сравнению с биологическими методами. Большое значение при этом имеют способы экстрагирования серотонина из тканей. Эти способы для различных тканей имеют отличия.

Современные представления о путях образования серотонина в организме и дальнейших его превращений в значительной мере базируются на исследованиях, проводившихся в лаборатории Udenfriend, начало которых относится к 1954 г.

Обратив внимание на то, что одним из постоянных конечных продуктов обмена, присутствующим в моче

человека, является 5-оксииндолуксусная кислота. Udenfriend с сотрудниками (Udenfriend, Titus, Weissbach, 1955) занялись изучением путей ее образования в организме. С этой целью они вводили животным триптофан, триптамин, 5-окситриптофан и серотонин. В результате удалось установить, что наибольшее увеличение содержания 5-оксииндолуксусной кислоты наблюдалось в моче при введении животным триптофана и серотонина, что указывало на их участие в ее образовании. Наряду с этим было обнаружено, что после введения животным 5-окситриптофана у них наблюдалось увеличение количества серотонина в различных органах и тканях, что дало основание считать 5-окситриптофан предшественником серотонина (Udenfriend, Bogdanski, Weissbach, 1956).

В дальнейших опытах с радиоактивным триптофаном были установлены отдельные этапы превращения L-триптофана. В результате всех этих исследований Udenfriend в 1956 г. опубликовал первоначальную схему биогенеза и метаболизма серотонина в организме животных и человека, которая представлена на рис. 1.

Эта первоначальная схема биогенеза и метаболизма серотонина в последующие годы претерпела значительные изменения и была дополнена на основании дальнейших исследований тех же и других авторов.

В настоящее время считается установленным, что серотонин образуется в организме из L-триптофана, относящегося к группе незаменимых аминокислот, введение которых с пищей является обязательным. Первоначально под влиянием гидроксилазы L-триптофана в его молекуле происходит фиксация гидроксильной группы с образованием 5-окситриптофана (5-ОТФ). В дальнейшем в результате процесса декарбоксилирования 5-окситриптофана под влиянием специфического фермента 5-окситриптофандекарбоксилазы образуется 5-окситриптамин, или серотонин (5-ОТА).

Последующее превращение серотонина связано с действием тканевых энзимов — моноаминооксидазы и альдегиддегидрогеназы, под влиянием которых происходит его окислительное дезаминирование с образованием 5-оксииндолуксусной кислоты, которая выводится с мочой.

Косвенным доказательством правильности предложенной схемы биогенеза и метаболизма серотонина яв-

ляется обнаружение участвующих в его обмене веществ в тканях и органах животных и человека. К сожалению, не все перечисленные промежуточные продукты обмена серотонина и участвующие в нем ферменты найдены к настоящему времени в организме высших животных и

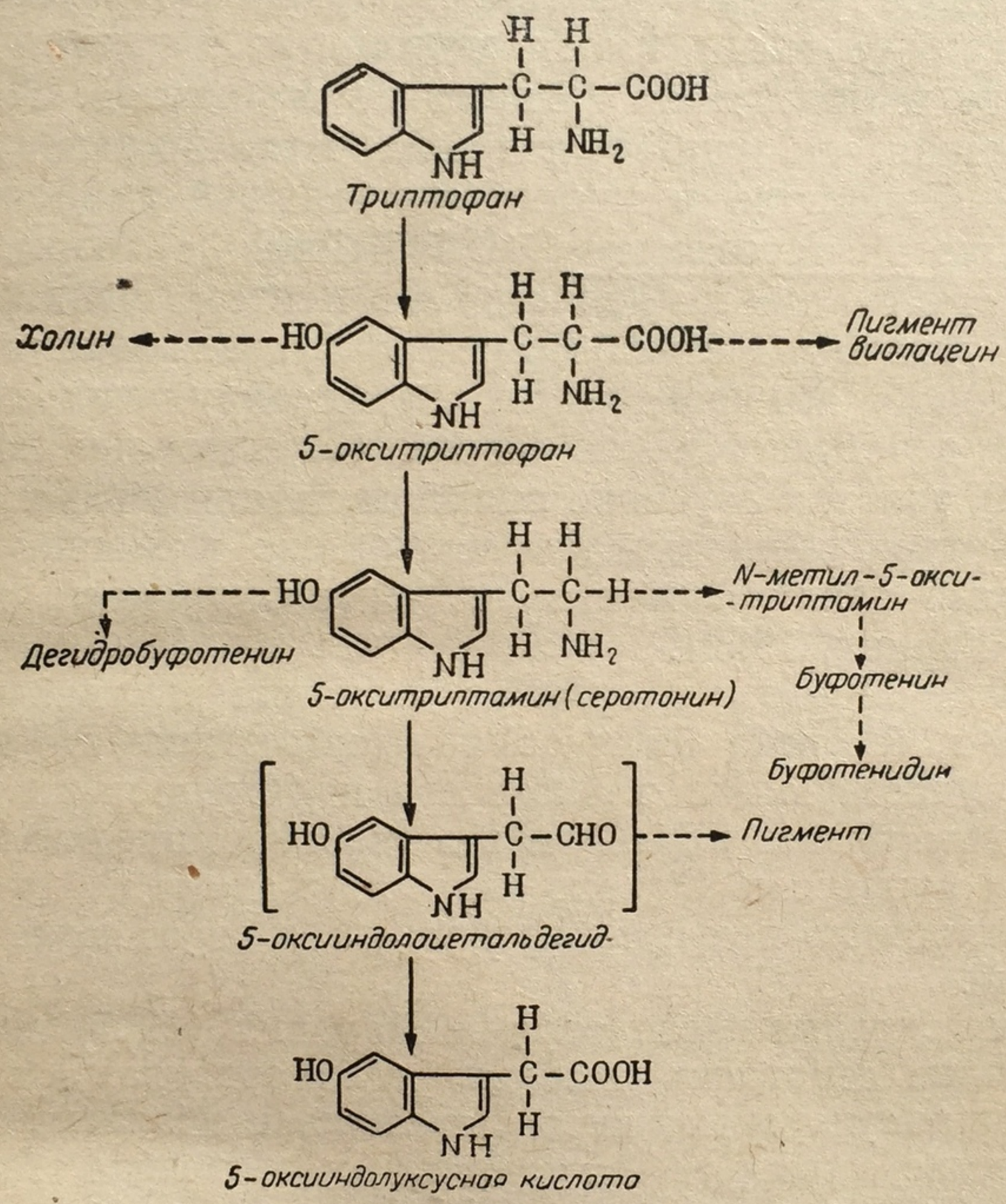


Рис. 1. Схема биогенеза и превращений серотонина в организме по Udenfriend с соавторами (1956).

человека. Так, например, 5-окситриптофан еще не обнаружен у здоровых людей, в то время как 5-окситриптофандекарбоксилаза найдена в большинстве органов и тканей. По-видимому, трудность обнаружения в нормальном организме 5-окситриптофана обусловлена его быстрым превращением в серотонин. В условиях патологии его удалось обнаружить, в частности, у больных с карциноидными опухолями.

Гидроксилаза L-триптофана была обнаружена у бактерий (Chromobacterium violaceum), у которых был найден также и серотонин (Mitoma, Weissbach, Udenfriend, 1956), а также у земноводных (Udenfriend, Titus, Weissbach, 1955).

Широкое распространение в органах и тканях животных и человека имеет моноаминооксидаза. Активность ее в различных органах не одинакова. Имеются наблюдения, что наибольшее количество моноаминооксидазы наблюдается в местах наибольшей концентрации эндогенного серотонина (Udenfriend с соавторами, 1957), однако она не является ферментом, специфичным только для серотонина. Вопрос о существовании самостоятельной аминооксидазы, катализирующей окислительное дезаминирование серотонина, пока является открытым, так как изучение природы каталитически активных центров аминооксидаз затруднено наличием прочной связи этих ферментов с митохондриями клеток (В. З. Горкин, 1962).

Таким образом, в органах и тканях различных животных и человека были обнаружены отдельные компоненты, участвующие в биогенезе и обмене серотонина, что подтверждает правильность основных представлений об этих процессах. Однако описанная схема не исчерпывает полностью все пути превращения серотонина в организме.

Как показали исследования Erspamer (1955), введенный извне серотонин, выводится из организма в виде 5-оксииндолуксусной кислоты лишь в незначительном количестве, которое составляет у человека 20%, у крыс — 33% и у кроликов — 1,5% по отношению к введенному серотонину. Это заставило исследователей предположить существование других путей обмена серотонина в организме.

McIsaac и Page (1959), изучая метаболизм экзогенного, меченного C^{14} серотонина у крыс и кроликов, установили, что около 5—25% его подвергается в организме ацетилированию и выводится с мочой в виде N-ацетил-5-окситриптамина. Наряду с этим Weissbach с сотрудниками (Weissbach, Redfield, Axelrod, 1960) показали наличие в печени крыс и в бычьем гипофизе энзима, который может ацетилировать серотонин. Ими же (Axelrod и Weissbach, 1960; Weissbach и Axelrod, 1960; Weis-

sbach, Redfield и Axelrod, 1960) был обнаружен в организме энзим, который присоединял к N-ацетилсеротонину метильную группу с образованием мелатонина (5-метокси-N-ацетилтриптамина). Наличие этого вещества в организме было показано исследованиями Lerner с соавторами (1959, 1960), которые выделили мелатонин из бычьего гипофиза, периферических нервов человека, обезьяны и крупного рогатого скота, предположив за ним нейро-гормональную функцию.

Таким образом, был доказан другой путь метаболизма серотонина в организме, сопровождающийся образованием мелатонина. В результате Lerner с сотрудниками (Lerner, Case, Takahashi, 1960) представили следующую схему дальнейших превращений серотонина (рис. 2).

Одним из возможных путей последующего метаболизма мелатонина в организме является его циклизация с образованием 10-метоксигарманала, который, как показали исследования McIsaac, Khairallah и Page (1961), является сильным антагонистом серотонина.

Другим продуктом метаболизма мелатонина является 5-метокситриптамин (мексамин). Превращение серотонина в мексамин может приобретать особое значение в условиях торможения в организме функции моноаминооксидазы (Kveder и. McIsaac, 1961).

Учитывая эти новые данные относительно других путей обмена серотонина, Kveder и McIsaac предложили новую схему биогенеза и метаболизма серотонина, обобщающую первоначальную схему Udenfriend с результатами исследований других авторов (рис. 3).

Мексамин в 1960 г. был синтезирован во Всесоюзном научно-исследовательском химико-фармацевтическом институте (Н. Н. Суворов, В. С. Мурашева, 1961) в виде хлоргидрата 5-метокситриптамина. Сопоставление его фармакологических свойств с серотонином, произведенное М. Д. Машковским с сотрудниками (М. Д. Машковский, 1963; М. Д. Машковский, Г. С. Арутюнян, 1963; М. Д. Машковский и Л. Ф. Рощина, 1962), позволило установить много общего в их действии на кровообращение, дыхание, гладкую мускулатуру, однако мексамин оказался менее активным. Подобно серотонину мексамин усиливал действие снотворных веществ и снижал функциональную активность коры больших полушарий и подкорковых структур головного мозга. При этом

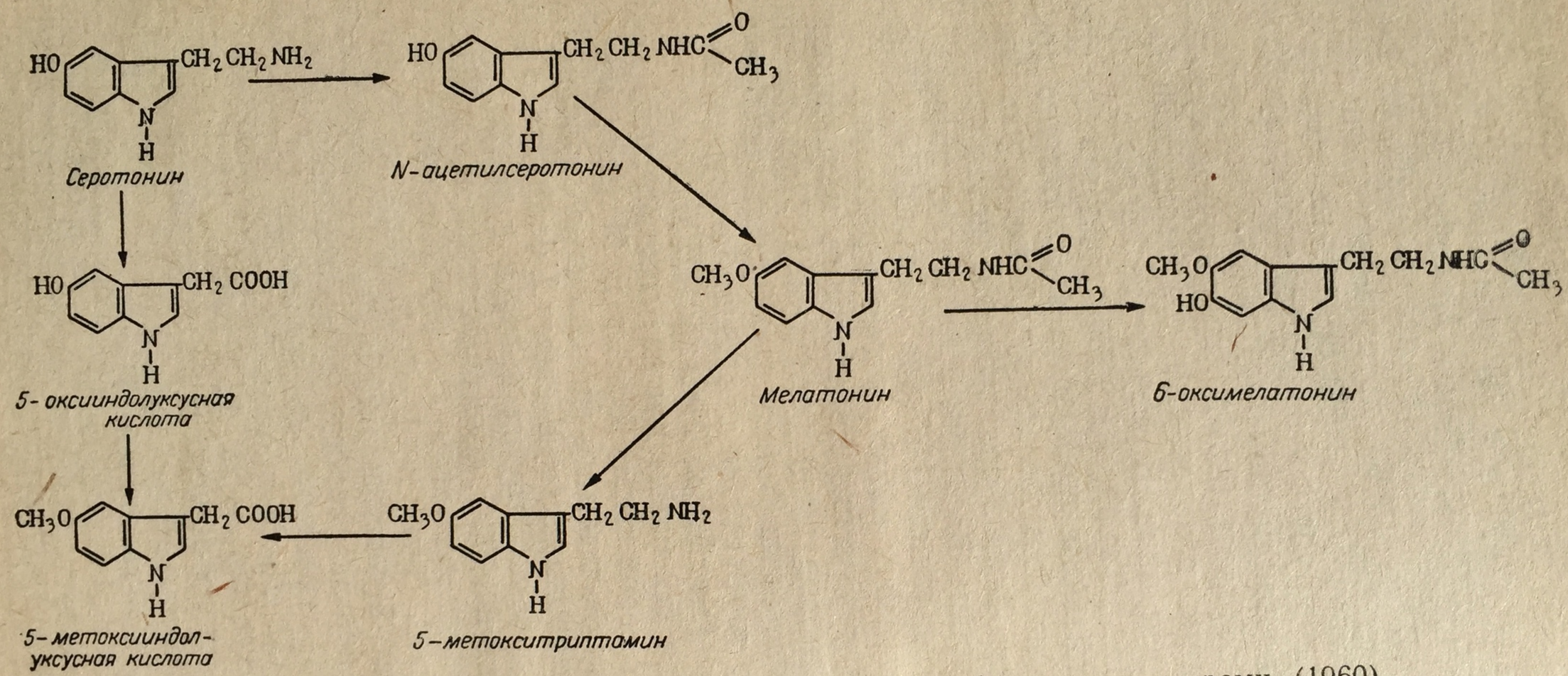


Рис. 2. Схема превращений серотонина в организме по Lerner с соавторами (1960).

оказалось, что мексамин легче проникает через гемато-энцефалический барьер, чем серотонин, в связи с чем он оказывает быстрый эффект при разных способах его введения.

Теми же исследователями были изучены фармакологические свойства мелатонина (М. Д. Машковский, 1963; Л. Ф. Рощина, 1962; Г. С. Арутюнян, М. Д. Машковский,

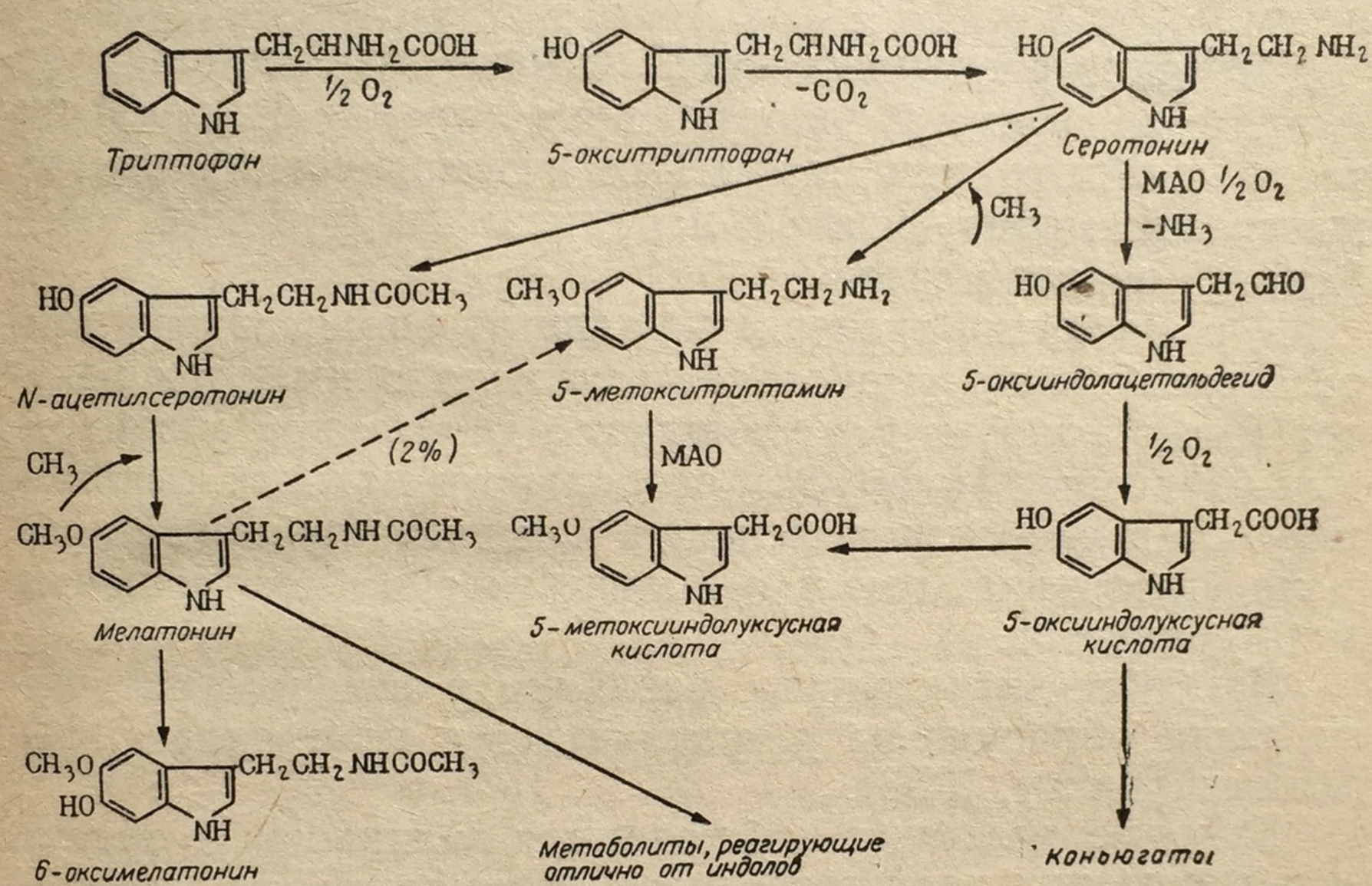


Рис. 3. Схема биогенеза и превращений серотонина в организме по Kveder, Mcisaac (1961).

Л. Ф. Рощина, 1963). Было установлено, что мелатонин также обладает активностью, особенно в отношении функции головного мозга. Характер действия его на центральную нервную систему оказался близким к действию мексамина, но несколько менее выраженным.

Имеются указания на возможность участия мелатонина в регуляции состояний бодрствования и сна. Это предположение было высказано на том основании, что непосредственное введение небольших количеств (15—20 мкг) мелатонина в преоптическую область гипоталамуса вызывало у кошек сон, сопровождавшийся появлением синхронизированных ритмов в электрической активности коры и подкорке, значительным урежением ритма сердца и дыхания. Введение таких же доз в ре-

тикулярную формацию не давало такого эффекта (Marczynski с соавторами, 1964).

Таким образом, не только сам серотонин, но и образующиеся в процессе его метаболизма производные обладают высокой биологической активностью, что может иметь большое значение для понимания механизмов нейро-гуморальной регуляции различных функций организма.

Изучение различных путей обмена серотонина в организме животных и человека представляет большой интерес, особенно при различных патологических состояниях, характеризующихся нарушениями функций центральной нервной системы.

К сожалению, экспериментальный анализ этого вопроса затруднен тем обстоятельством, что имеются некоторые особенности в метаболизме серотонина у животных различных видов. Эти особенности находят отражение как в скорости выведения конечных продуктов обмена серотонина, так и в количественном соотношении этих продуктов.

Наиболее значительные различия в обмене серотонина были обнаружены у травоядных и плотоядных животных (Nakay, 1958).

Видовые различия наблюдаются у животных также и в отношении количественного содержания серотонина в тканях. При этом установлено, что биологическая активность присуща только свободному серотонину. В организме же животных и человека серотонин находится в основном в связанном состоянии, т. е. в состоянии, недоступном окислению, происходящему под влиянием моноаминооксидазы. Так, например, почти весь серотонин крови сосредоточен в тромбоцитах, где он находится в инактивированном состоянии. Механизмы инактивации серотонина тромбоцитами почти не изучены. Имеются лишь некоторые указания на особую роль в этом процессе аденозинтрифосфата (Paasonen, 1961). Отсутствие свободного серотонина в крови и органах животных, несмотря на постоянное его образование, по-видимому, обусловлено быстрым окислением его моноаминооксидазой митохондрий.

С помощью различных веществ можно добиться высвобождения серотонина из связанной формы и перехода его в свободное состояние в крови и других тканях

организма. Одним из таких веществ является алкалоид, полученный из раувольфии, — резерпин, введение которого сопровождается быстрым уменьшением количества серотонина в клетках различных органов и тканей и соответственно увеличением продуктов его окислительного дезаминирования, обнаруживаемых в крови и моче (Brodie с соавторами, 1955). Механизм этого процесса пока не выяснен. Предположение о связи высвобождения серотонина под влиянием резерпина с гипотензивными его свойствами было экспериментально проверено М. Д. Машковским с сотрудниками на системе энтерохромаффинных клеток кишечника (М. Д. Машковский с соавторами, 1961) и исключено. Было установлено, что другие вещества гипотензивного действия не оказывали какого-либо влияния на содержание аргентофинной зернистости клеток Кульчицкого в кишечнике морских свинок, в то время как резерпин вызывал резкое ее уменьшение, доходящее до полного исчезновения.

Высвобождающийся под влиянием резерпина серотонин быстро подвергается окислению с помощью тканевого энзима моноаминооксидазы, в связи с чем резерпин может быть использован в целях снижения общего содержания серотонина в организме.

Благодаря знанию путей биосинтеза и метаболизма серотонина имеется возможность активно воздействовать на его обмен в целях повышения уровня содержания серотонина в организме. Увеличение концентрации серотонина в тканях животных и человека может быть достигнуто двумя приемами. Одним из них является введение в организм предшественника серотонина — 5-окситриптофана. Исследованиями Bogdanski с соавторами (Bogdansky, Weissbach, Udenfriend, 1958), проведенными на животных различных видов (собаки, кошки, кролики, белые крысы, мыши), было установлено, что введение 5-окситриптофана вызывает значительное повышение уровня серотонина в крови, головном мозгу и внутренних органах этих животных, сопровождавшееся изменением их поведения и рефлекторных реакций. Другим путем повышения общего содержания серотонина в организме является блокирующее воздействие на процесс его окислительного дезаминирования. Такое воздействие осуществляется с помощью так называемых ингибиторов моноаминооксидазы, т. е. веществ, снижаю-

щих ее активность. Одним из таких мощных ингибиторов является ипрониазид (ипразид, марсилид). Специфическое тормозящее его действие в отношении моноаминооксидазы было показано Zeller с соавторами (Zeller, Babsky, Bermak, 1955) на гомогенатах тканей. Оно наблюдалось до 24 часов. Тормозящее действие ипрониазида на активность моноаминооксидазы сохраняется и в условиях целого организма (Shore и Brodie, 1957).

Более глубокое изучение характера действия ипрониазида в этих условиях позволило установить, что ипрониазид оказывает неодинаковый эффект на содержание серотонина в различных органах и тканях. В опытах на белых мышах и крысах было выявлено, что после введения ипрониазида наибольшее увеличение содержания серотонина наблюдается в мозгу, в то время как в периферических органах заметных изменений в содержании серотонина не отмечается (Udenfriend с соавторами, 1957).

В исследованиях указанных авторов было установлено также, что ипрониазид резко усиливает фармакологический эффект 5-окситриптофана, особенно в отношении центральной нервной системы. При этом выяснилось, что предшественник серотонина также обладает большой биологической активностью, сходной по своему характеру с действием серотонина.

Наиболее высокие концентрации серотонина в организме (особенно в мозговой ткани) могут быть получены под влиянием комбинированного воздействия предварительного введения ипрониазида с последующим введением 5-окситриптофана. При таком способе сочетания усиления биогенеза серотонина с блокированием его дальнейшего окисления количество серотонина в мозгу животных увеличивалось в 10 раз, что сопровождалось появлением ряда симптомов, свидетельствующих о нарушении центральных регуляторных механизмов (чрезмерное возбуждение, нарушение координации, временная слепота, утрата рефлексов, тремор, слюнотечение и т. п.).

Ипрониазид является не единственным ингибитором моноаминооксидазы. К настоящему времени число их достигает нескольких десятков.

Сравнительный анализ действия in vitro и in vivo ряда ингибиторов моноаминооксидазы, проведенный

В. С. Шашковым и Е. И. Кузнецом (1961) на крысах и мышах, показал, что ипрониазид не является самым сильным из них. Более выраженный эффект торможения моноаминооксидазы оказывали синтезированные в лаборатории Н. Н. Суворова α-метилтриптамин хлоргидрат и N-изогексилгидразид изоникотиновой кислоты дихлоргидрат.

Торможение процессов инактивации серотонина под влиянием ингибиторов моноаминооксидазы ведет к потенцированию физиологического эффекта серотонина. Однако при изучении этих процессов необходимо принимать во внимание, что моноаминооксидаза играет активную роль не только в обмене серотонина, но также и в обмене катехоламинов. Снижение ее активности сопровождается накоплением в тканях организма не только серотонина, но и таких биологически активных аминов, как адреналин и норадреналин, эффект которых может осложнять физиологическое действие серотонина. Поэтому необходим углубленный анализ биохимических особенностей влияния различных ингибиторов моноаминооксидазы с целью дифференцирования биологических эффектов серотонина и катехоламинов. Некоторыми авторами с этой целью успешно были использованы адренолитические вещества, с помощью которых устранялся симпатомиметический эффект действия ингибиторов.

Представляет интерес, что ипрониазид вначале использовался в клинике при лечении туберкулеза, в связи с его структурной близостью к тубазиду. При этом оказалось, что систематическое применение этого препарата сопровождалось появлением бессонницы, повышенной рефлекторной возбудимости и другими побочными эффектами центрального происхождения, в связи с чем он был исключен из числа противотуберкулезных препаратов. По-видимому, его центральное возбуждающее действие обусловлено накоплением биологически активных аминов в мозгу, вследствие торможения нормального процесса их биологической инактивации. Именно эта сторона действия ипрониазида оказалась полезной в психиатрии при лечении депрессивных состояний. Наряду с этим некоторые ингибиторы моноаминооксидазы пролонгируют действие снотворных веществ. Изучение фармакологических свойств отечественного препарата

ипразида (синтезированного во ВНИХФИ, Т. П. Сычевой) показало, что он способен более чем в 4 раза продлевать сон животных, вызванный гексеналом (М. Д. Машковский, 1959). Имеются данные, указывающие на то, что ипразид при систематическом его введении блокирует также декарбоксилазу 5-окситриптофана в тканях мозга и печени (Б. С. Утешев, 1964).

Таким образом, с помощью ряда фармакологических веществ можно оказывать влияние на различные этапы метаболизма серотонина, добиваясь его накопления в организме или, наоборот, ускоряя его распад и выведение.

Это обстоятельство имеет немаловажное значение, если согласиться с предположением ряда исследователей о том, что при некоторых заболеваниях сердечно-сосудистой и нервной системы нарушения метаболизма серотонина играют патогенетическую роль.

В связи с этим большое значение приобретают исследования механизмов действия различных антагонистов серотонина.

Изучение антагонистического действия различных веществ по отношению к серотонину проводилось в большинстве случаев на изолированных органах.

Рядом исследователей было показано, что некоторые растительные алкалоиды и фармакологические вещества при добавлении их в жидкость, омывающую изолированные органы, снимают или предотвращают эффект серотонина, на основании чего они были отнесены к антагонистам.

Первоначальные исследования в этом направлении показали, что к числу таких антагонистов серотонина относится ряд алкалоидов растительного происхождения и их некоторые производные: иохимбин, гармин, эрготамин (Woolley и Shaw, 1953; Gaddum, 1953), морфин (Gaddum и Picarelli, 1957), резерпин (Costa, 1956), диэтиламид лизергиновой кислоты (Gaddum, 1953), псилоцибин (Weidmann и Cerletti, 1960) и ряд других фармакологических веществ, многие из которых имеют черты сходства химической структуры с серотонином.

Многие синтезированные аналоги серотонина, являясь его антагонистами, обладают сильной биологической активностью. К числу таких антагонистов относится синтезированный Shaw и Woolley (1954) медмаин. Введение

его мышам вызывало судорожные приступы, подобные эпилептическим.

В процессе дальнейшего изучения взаимоотношений серотонина и его антагонистов было установлено, что ряд веществ обладает антисеротониновым действием на одних объектах, но не оказывает антагонистического эффекта по отношению к серотонину на других. Так, например, морфин не влияет на эффект серотонина в отношении гладких мышц, но оказывает сильный антисеротониновый эффект при действии на ганглии.

Гамма-аминомасляная кислота является антагонистом серотонина в его влиянии на гладкие мышцы (Hobbiger, 1958), но не оказывает выраженного антисеротонинового эффекта на его рефлекторное действие и т. п. Анализ ряда производных индола, проведенный А. С. Захаревским (1963), также показал, что их антисеротониновый эффект был неодинаково выражен в отношении различных функций организма.

В связи с существующими гипотезами о значении нарушений метаболизма серотонина в патогенезе ряда заболеваний внимание исследователей было привлечено к изысканию новых антагонистов серотонина в отношении его влияний на различные функции организма. Благодаря этому круг исследованных антагонистов серотонина значительно расширился, и в настоящее время к их числу относят многие вещества.

Так, В. В. Закусов (1963) к числу наиболее активных антагонистов серотонина относит алкалоиды спорыньи и их производные, индольные соединения, антигистаминные средства, некоторые анестетики, анальгетики группы морфина, вещества фенотиазинового ряда, холинолитики, симпатомиметические амины, адренолитики и др.

Экспериментальные данные, послужившие основанием для такого заключения, касаются влияния указанных веществ на эффекты серотонина в отношении как изолированных органов, так и ряда органов и систем целостного организма. В связи с тем что эти данные представляют интерес не только с точки зрения антагонистического действия по отношению к серотонину, но и в плане характеристики его биологической активности, они будут изложены ниже при описании механизмов действия серотонина на различные функции организма.

ГЛАВА II

РОЛЬ СЕРОТОНИНА В РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Как уже было отмечено во введении, само открытие серотонина связано с его активным влиянием на тонус сосудов. Он был выделен из сыворотки крови как вазоконстрикторная субстанция. После того как была установлена химическая структура серотонина и он был синтезирован, началось интенсивное изучение его биологического действия на организм животных и человека.

В первоначальных исследованиях было подтверждено, что это вещесто обладает сильным прессорным действием. Механизм этого действия связывался со свойством серотонина вызывать сокращение гладкой мускулатуры кровеносных сосудов, ведущее к уменьшению диаметра их просвета.

Однако последующий анализ показал, что действие серотонина на кровообращение является более сложным. Выяснилось, что его влияние на тонус кровеносных сосудов далеко не всегда оказывается однонаправленным и что механизм этого влияния не может быть сведен к непосредственному его действию на сократительные элементы кровеносных сосудов.

К настоящему времени накопилось значительное число экспериментальных данных, свидетельствующих об активном и разнообразном влиянии серотонина на функции кровообращения и на саму систему крови, в связи с чем целесообразно систематизировать эти данные по отдельным разделам, касающимся разных сторон его действия.

Концентрация серотонина в крови человека и животных

Определение нормального содержания серотонина в крови человека является важным для суждения о нарушениях метаболизма серотонина в организме при различных патологических процессах. При этом более полное представление об обмене серотонина может быть получено при одновременном наблюдении за изменениями уровня серотонина в крови и концентрации в моче 5-оксииндолуксусной кислоты, которая является одним из конечных продуктов его метаболизма.

Естественно, что этому вопросу было посвящено значительное количество исследований. Большинство этих исследований проводилось в плане сопоставления уровня серотонина крови у людей, практически здоровых и больных различными нервно-психическими заболеваниями.

Данные, характеризующие нормальное содержание серотонина в крови человека, приводящиеся разными авторами, являются довольно вариабельными (табл. 3).

Таблица 3

Содержание серотонина в крови человека (по данным различных авторов)

Авторы	Метод определения серотонина	Содержание серотонина, мкг %
Erspamer и Faustini (1954)	Биологический (изолированная матка крысы)	16
Udenfriend и Weissbach (1954)	Флуориметрический	10
Hardisty и Stacey (1955)	Биологический (изолированная матка крысы)	11—20
Pare, Sandler и Stacey (1957)	Биологический (изолированная матка крысы)	9,9
Feldstein, Hoagland и Freeman (1959)	Флуориметрический	19
Ландо с соавторами (1962)	Биологический (изолированная ободочная кишка крысы)	6,14
А. И. Воробьева с соавторами (1965)	То же	6,2
А. Ф.Скугаревский (1962)	» »	19,0
Г. А. Чернов (1959)	» »	10,0

Как видно из табл. 3, среднее количество серотонина у здоровых людей по данным большинства авторов колеблется от 6,2 до 20 мкг%. Однако у отдельных лиц колебания содержания серотонина оказываются бо́льшими. Так, Erspamer и Faustini наблюдали колебания концентрации серотонина крови у здоровых людей от 6 до 40 мкг%, Feldstein с соавторами — от 6 до 39 мкг%.

В исследованиях Humphrey и Jaques (1954), Udenfriend и Weissbach (1954), Hardisty и Stacey (1955) было показано, что весь серотонин крови сконцентрирован в основном в тромбоцитах. По данным последних двух авторов, в цельной крови человека содержится около 0,16 мкг/мл серотонина, в то время как в 1 мл субстанции, состоящей из тромбоцитов, его количество достигает 49 мкг.

Erspamer (1954) высказал предположение, что тромбоциты обладают свойством адсорбировать на себя серотонин при прохождении крови через органы и ткани, в которых он продуцируется.

Toh (1954) получил экспериментальное доказательство этого. Сопоставив концентрацию серотонина в артериальной и портальной крови у собак, он обнаружил, что кровь воротной вены содержит почти в 3 раза больше серотонина, чем артериальная. В специальных опытах с перфузией желудка он установил, что скорость поступления серотонина в перфузат может доходить до 0,8 мкг/мин. При этом основное различие в содержании серотонина наблюдалось в тромбоцитах.

Свойство тромбоцитов адсорбировать серотонин было установлено в опытах in vitro Hardisty и Stacey. Они добавляли серотонин в плазму крови, содержащую кровяные пластинки, и выдерживали эту смесь определенное время при различной температуре. В результате им удалось установить зависимость процесса адсорбции серотонина тромбоцитами от температуры. Оптимальная реакция происходила при температуре около 40°. При комнатной температуре адсорбция серотонина была менее интенсивной. При температуре 37° полная адсорбция его наступала в течение 75—90 минут. При этом количество серотонина доходило до 170 мкг в 1 мл объема субстанции из тромбоцитов (в то время как в окружающем растворе концентрация серотонина была ниже 1 мкг/мл). Эти наблюдения заставляют думать, что ад-

сорбция серотонина тромбоцитами является активным процессом. Имеются указания на то, что в этом процессе существенную роль играет аденозинтрифосфорная кислота (Born с соавторами, 1958; Paasonen, 1961).

Серотонин в тромбоцитах находится в инактивированном состоянии и выделяется из них лишь при их разрушении. После поступления серотонина в плазму его концентрация быстро уменьшается. Механизм перехода серотонина из инактивированного состояния в свободное мало изучен.

Содержание серотонина в крови животных разного вида, по данным различных исследователей, весьма вариабельно. При этом наибольший интерес представляют сравнительные результаты, полученные одними и теми же авторами с помощью одного и того же метода.

В табл. 4 приводятся такого рода данные из работ Udenfriend и Weissbach, полученные при изучении содержания серотонина в крови у различных животных.

Таблица 4

Количество серотонина в крови различных животных
(Udenfriend и Weissbach, 1954)

Вид животных	Концентрация серотонина, мкг/мл
Морская свинка	0,15
Крыса	0,20
Собака	0,25
Бык	1,7
Кролик	4,0

Из табл. 4 видно, что наибольший уровень серотонина крови наблюдается у кроликов. Это подтверждено данными других авторов (Humphrey, Jaques, 1954; Garven, 1956; Г. А. Чернов, 1959; Erspamer, Faustini, 1953, и др.).

По данным перечисленных авторов, содержание серотонина в крови этих животных находится в пределах 2—6 мкг/мл, т. е. в 20—30 раз превышает средний его уровень в крови человека. Это обстоятельство следует иметь в виду при экспериментальной работе на кроликах.

Уровень серотонина крови подвержен значительным изменениям при некоторых патологических состояниях. Особенно высоких концентраций достигает серотонин при карциноидных опухолях желудочно-кишечного тракта, когда его количество в крови больных возрастает в 10—20 раз (Lembeck, 1953; Waldenstrom и Ljunberg, 1953, и др.).

Значительные изменения уровня серотонина крови были обнаружены у больных некоторыми психическими заболеваниями, при судорожных процессах и других заболеваниях нервной системы, о чем более подробно речь будет идти ниже.

Изменения серотонина в крови животных наблюдались при инфекционных процессах (З. А. Попененкова, 1961).

Имеются наблюдения, свидетельствующие о связи концентрации серотонина в крови с геморрагическим синдромом при различных патологических процессах. Показано, что при геморрагиях различного происхождения имеет место резкое снижение уровня серотонина крови (М. О. Раушенбах и Г. А. Чернов, 1959; Hardisty с соавторами, 1957; Г. А. Чернов и Л. Д. Орлова, 1960, и др.) и повышение его концентрации в моче (Franzen, 1963).

В то же время путем введения в организм серотонина или местного его применения оказывается возможным приостановить кровотечение. Это свойство серотонина успешно используется в борьбе с кровотечениями при некоторых операциях, кровотечениях из пищеварительного тракта и печени, болезни Верльгофа и других заболеваниях, сопровождающихся кровотечениями.

Механизм действия серотонина при кровотечениях выяснен недостаточно. Erspamer полагает, что гемостатическое действие серотонина объясняется его свойством вызывать резкое сужение просвета мелких сосудов, что способствует прекращению кровотечения. Наряду с этим существует представление, что серотонин принимает участие в реакциях свертывающей системы крови, оказывая антагонистическое действие в отношении антитромбиновых веществ. Изучение этого вопроса встречает известные трудности в связи с тем, что в норме серотонин, как и тромбокиназа, сконцентрирован в тромбоцитах. В связи с этим трудно судить о том, в какой степени

гемостатический эффект тромбоцитов связан с действием серотонина. Имеются лишь косвенные доказательства того, что гемостатический эффект при переливании тромбоцитной массы наступает тогда, когда такое переливание сопровождается повышением в крови больных уровня серотонина.

Свойством серотонина приостанавливать кровотечения, по-видимому, в значительной мере объясняется его защитное действие при лучевой болезни, наблюдавшееся рядом исследователей в экспериментах на животных (Bacq и Herve, 1952; Van den Brenk и Elliot, 1958; Langendorff с соавторами, 1964; Л. Ф. Семенов, 1960; Л. Ф. Семенов с соавторами, 1963, и др.). Как известно, при острой лучевой болезни, вызванной действием рентгеновых лучей, у большинства животных наблюдается геморрагический синдром, сопровождающийся резким уменьшением серотонина в крови (М. О. Раушенбах, Г. А. Чернов, 1959; З. А. Попененкова, 1964). Введение серотонина в этих условиях может нормализовать нарушения свертываемости крови и резистентность кровеносных сосудов.

Однако вряд ли можно только этим объяснить защитное действие серотонина при лучевом поражении. Как показали исследования, помимо ослабления геморрагического синдрома, серотонин уменьшает также степень поражения кроветворной системы и сроки регенерации костного мозга, степень нарушений функции пищеварительной системы, повышая при этом процент выживаемости животных даже при повторных облучениях сублетальными дозами рентгеновых лучей.

В связи с экспериментальными данными о роли серотонина в повышении резистентности организма к облучениям рядом исследователей изучались особенности метаболизма серотонина в условиях космических полетов, одним из неблагоприятных факторов которых является космическая радиация. Проведенные в этом направлении наблюдения на собаках и мышах показали значительное снижение уровня серотонина крови после космических полетов, сопровождавшееся в дальнейшем его нормализацией.

Путем дополнительного анализа выявлено, что снижение концентрации серотонина в крови животных после космических полетов обусловлено в значительной

мере фактором вибрации. У животных, подвергавшихся вибрации в лабораторных условиях, также наблюдалось существенное (в 4—10 раз) снижение серотонина крови. Представляет интерес, что снижение концентрации серотонина крови у животных под влиянием комплекса факторов космического полета не сопровождалось изменением количества тромбоцитов, число которых в периферической крови оставалось нормальным (В. В. Парин с соавторами, 1965).

Положительное действие серотонина при геморрагиях различного происхождения, по-видимому, связано в значительной мере с влиянием на резистентность кровеносных сосудов и проницаемость капилляров.

Полученные в этом направлении данные систематизированы в обстоятельном обзоре Г. А. Чернова (1960), исследовавшего изменения содержания серотонина при различных заболеваниях системы крови.

Роль серотонина в регуляции сосудистого тонуса

Открытие вазоконстрикторных свойств серотонина послужило основанием для предположения, что нарушение метаболизма серотонина может явиться причиной стойких нарушений сосудистого тонуса, ведущих к гипертонии.

Это предположение дало толчок к многочисленным экспериментальным и клиническим исследованиям, направленным на изучение характера действия серотонина на тонус сосудов.

В первоначальных опытах с внутривенным введением серотонина различным животным рядом исследователей был получен прессорный эффект (Erspamer, 1940; Rapport, Green и Page, 1948; Freyburger с сотрудниками, 1952; Woolley и Shaw, 1953; Heymans с соавторами, 1953; Bock с соавторами, 1957, и др.).

Внутривенное введение серотонина людям также вызывало кратковременное повышение артериального давления (Spies и Stone, 1952; Page и McCubbin, 1953; Wilkins, 1956, и др.).

Однако в дальнейшем выяснилось, что прессорное действие серотонина является непостоянным. Обнаружилось, что характер влияния серотонина на тонус сосудов

не одинаков у животных разного вида (Schneider и Jonkman, 1954; Page, 1958, и др.). Выяснилась зависимость гемодинамического эффекта серотонина от величины вводимых доз препарата и от способов его введения в организм.

Так в опытах Page (1957), проведенных на собаках, внутривенное введение малых доз серотонина (от 2 до 8 мкг/кг) сопровождалось расширением сосудов и падением артериального давления, в то время как большие его дозы (от 8 мкг/кг и выше) вызывали сужение сосудов и повышение артериального давления.

Аналогичная закономерность была установлена Hollander, Michelson, Wilkins (1957) на здоровых людях и больных гипертонией. Авторы отметили, что внутривенное введение серотонина в дозах меньше 0,75 мг вызывает снижение артериального давления на 10—30 мм, наступающее через 60—80 секунд после инъекции препарата. Введение более значительных доз серотонина (0,75—2 мг) сопровождается повышением артериального давления на 10—40 мм, продолжающимся в течение нескольких минут. Еще большие дозы серотонина (превышающие 2 мг) вызывают быстрый гипертензивный эффект. При этом авторы отмечают, что во всех случаях введение серотонина вызывает усиление вентиляции легких.

Быстрое повышение артериального давления у людей при внутривенном введении серотонина наблюдали также Page и McCubbin (1953). Однако в ряде случаев даже при введении сравнительно небольших доз серотонина (60—120 мкг/кг) ими отмечался трехфазный эффект: вначале снижение артериального давления, затем его повышение, сменявшееся в дальнейшем снижением.

Рядом исследователей была обнаружена зависимость эффекта действия серотонина на сосудистый тонус от скорости внутривенного введения.

Maxwell с соавторами (1959) наблюдали депрессорное действие серотонина при медленной его инъекции, в то время как те же дозы серотонина (20—150 мкг/кг), вводившиеся быстро, вызывали повышение артериального давления. Аналогичные результаты были получены Schmid с сотрудниками (1956).

Приведенные данные свидетельствуют о том, что у большинства животных и человека внутривенное введе-

ние серотонина в основном вызывает прессорный эффект. Депрессорное действие серотонина наблюдается главным образом при введении очень малых доз или при медленном его поступлении в кровь (при медленном введении препарата он мог быстро инактивироваться в связи с адсорбцией его тромбоцитами).

Если хотя бы приблизительно сопоставить количество серотонина, вводившегося внутривенно, с концентрацией серотонина в крови, то окажется, что в тех случаях, когда серотонин вводился в количествах, не превышающих физиологической нормы его концентрации в крови, он вызывал снижение артериального давления. Прессорное действие серотонина обнаруживалось при введении препарата в дозах, значительно превышавших пределы его физиологических концентраций. Так, например, в случаях, описанных Hollander с соавторами, прессорный эффект серотонина наблюдался при введении его в количестве 0,75—2 мг, что при перечислении на общее количество крови (исходя из расчета, что она составляет около 7% от общего веса тела) достигает 25—50 мкг%. Это количество серотонина значительно превышает нормальный уровень его содержания в крови здоровых людей, который, по данным большинства авторов (см. табл. 3), находится в пределах 10—20 мкг%. В тех же случаях, когда Hollander с соавторами наблюдали депрессорный эффект, серотонин вводился в дозах 12 мкг%, не выходивших за пределы его физиологической нормы.

Разнообразие и непостоянство эффектов, наблюдающихся при внутривенном введении серотонина, не может быть объяснено только свойством этого вещества вызывать сокращение мышечной ткани сосудов. Поэтому понятно стремление исследователей к всестороннему анализу механизмов действия серотонина на сосудистый тонус и условий, определяющих конечный эффект этого действия.

В результате этих исследований были получены новые данные, свидетельствующие об участии рефлекторных механизмов в реализации действия серотонина на артериальное давление и регионарный тонус сосудов различных органов.

Указание на участие рефлекторных механизмов, в частности парасимпатической нервной системы, в сосу-

дистых влияниях серотонина имелись еще в ранних работах. Уже в исследованиях Erspamer (1940), наблюдавшего повышение давления в сонной артерии кролика при внутривенном введении открытого им энтерамина (серотонина), было показано, что предварительное введение животным атропина ослабляло прессорное действие экстракта. В то же время атропинизация изолированных органов, служивших в его опытах тест-препаратами (тонкая кишка и матка различных животных и др.), не снимала реакцию сокращения этих органов, наступавшую при добавлении энтерамина в окружающий их раствор.

Page (1952), отметивший депрессорное действие серотонина у кошек при внутривенном его введении, показал, что эта реакция может быть блокирована ваготомией или введением фармакологических препаратов, влияющих на состояние иннервационного аппарата сердца (атропин, тетраэтиламмоний). На фоне действия этих веществ, внутривенное введение серотонина вызывало не снижение, а повышение артериального давления.

Однако в более поздних исследованиях Page и его сотрудников было установлено, что перерезка блуждающего нерва устраняла лишь первоначальное действие серотонина, выражающееся в кратковременном падении артериального давления, одновременно с реализацией рефлекса Бецольда—Яриша, но не влияла на вторичный, более продолжительный гипотензивный его эффект (Salmoiraghi, Page и McCubbin, 1956).

Теми же исследователями были получены убедительные доказательства участия рефлекторных механизмов и в гипертензивном действии серотонина. В опытах на собаках им удалось показать, что повышение артериального давления и гиперпноэ, вызывавшиеся серотонином, являются результатом его стимулирующего действия на хеморецепторы каротидных синусов и аорты (McCubbin, Green, Salmoiraghi и Page, 1956).

Участие этих рецепторных зон в механизме гипертензивного действия серотонина было подтверждено исследованиями Braun и Stern (1961), которые изучали прессорный эффект серотонина при введении его в различные области сосудистого русла. Используя метод катетеризации, в острых опытах на собаках со вскрытой грудной клеткой, находившихся под пентоталовым наркозом,

они производили сравнительное изучение действия серотонина, вводившегося в дозах, не превышающих его физиологической концентрации (200 мкг/кг), в бедренную вену, правое сердце, легочную артерию, левое сердце, аорту и общую сонную артерию. Наиболее короткий латентный период прессорного эффекта серотонина наблюдался ими при инъекции в восходящую часть аорты. При введении препарата в нисходящую аорту, дистальнее места отхождения брахиоцефальной артерии, наблюдался двойной прессорный эффект: вначале повышение давления (через 2—4 секунды после инъекции) и затем — более выраженное повышение давления (через 15—20 секунд). Авторы считают эти эффекты результатом непосредственного и рефлекторного действия серотонина. Выключение аортальной и синокаротидной рецепции (высокая ваготомия, перерезка синусного нерва) значительно снижали в их опытах прессорный эффект серотонина (рис. 4), что указывает на роль хеморецепторных рефлексов с этих областей в механизме его гипертензивного действия.

По-видимому, в сложном действии серотонина на тонус сосудов участвуют различные механизмы. С одной стороны, нельзя исключить возможности непосредственного влияния серотонина на сократительные элементы кровеносных сосудов, с другой — несомненным является и рефлекторное его действие с различных рецепторных зон сосудистого русла.

В плане изучения роли рефлекторных процессов в механизме действия серотонина на артериальное давление самостоятельный интерес представляют экспериментальные данные, полученные в отношении легочного кровообращения. Как известно, в отличие от других органов, легкие имеют двойное кровоснабжение. Через бронхиальную артерию легкие получают кровь от большого круга кровообращения, питающую всю легочную ткань. Кроме того, в легких имеется самостоятельная сосудистая система, входящая в малый круг кровообращения, которая обеспечивает газообмен крови, поступающей по легочным артериям из правого сердца.

В. В. Париным (1939) и другими авторами экспериментально установлено, что при значительном увеличении давления в легочных сосудах происходит резкое падение давления крови в артериях большого круга

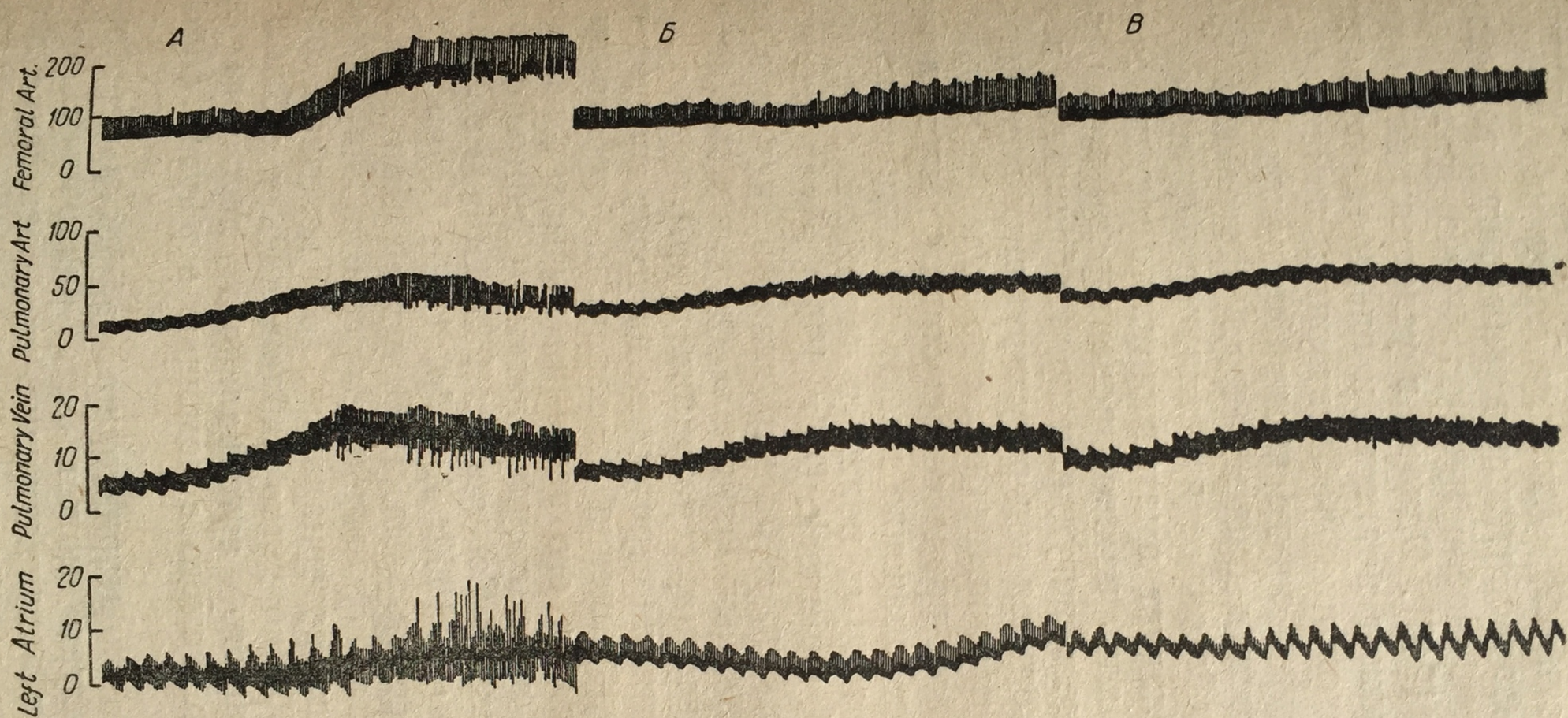


Рис. 4. Снижение прессорного эффекта серотонина у собак после выключения аортальной и синокаротидной рецепции.

А — инъекция 200 мкг/кг серотонина в бедренную вену; *Б* — инъекция серотонина через 20 минут после удаления каротидного клубочка и синусного нерва; *В* — инъекция серотонина через 20 минут после ваготомии. Сверху вниз: давление крови в бедренной артерии, легочной артерии, легочной вене, левом предсердии (Braun и Stern, 1961).

кровообращения, сопровождающееся изменениями деятельности сердца, характерными для усиления влияния блуждающих нервов. В условиях нормальной деятельности организма эти рефлекторные гемодинамические сдвиги имеют приспособительное значение, так как они обеспечивают своевременную разгрузку сердца (В. В. Парин, 1946). Однако в условиях патологии такая реакция может привести к очень тяжелым последствиям. Исследование рефлекторных изменений гемодинамики в малом круге кровообращения при различных патологических процессах до настоящего времени привлекает к себе самое пристальное внимание.

При этом следует иметь в виду, что сосудистая система легких, являясь важной рецепторной зоной, принимающей участие в регуляции кровообращения, в то же время сама находится под регулирующим влиянием симпатического и парасимпатического отделов нервной системы. В сложном процессе регуляции тонуса легочных сосудов большое значение имеют влияния с других сосудистых рецепторных полей, в частности с барорецепторов (Agostini, Chinnock, Daly, 1957) и хеморецепторов (Daly с соавторами, 1957) каротидного синуса, а также влияния гуморальных факторов (адреналина, норадреналина, вазопрессина, серотонина и др.).

Изучение влияния серотонина на тонус сосудов малого круга кровообращения показало, что серотонин при различных способах его введения вызывает вазоконстрикторный эффект в сосудах легких (Comroe с соавторами, 1953; Ginzel и Cottegoda, 1953; Gilbert с соавторами, 1958; Attinger, 1960; Aviado, 1960; Braun и Stern, 1961; Rudolf с соавторами, 1959, и др.). При этом было установлено, что под влиянием серотонина сужается просвет не только артериальных, но и венозных сосудов легких, что особенно четко наблюдалось у собак в условиях постоянного артериального легочного давления, поддерживаемого с помощью перфузии (Aviado, 1960).

Механизм вазоконстрикторного эффекта серотонина на легочные сосуды может быть различным. Aviado (1960) высказал предположение, что повышение венозного давления в легких под влиянием серотонина обусловлено его бронхоконстрикторным действием, так как повышение альвеолярного давления в перфузируемых

легких само по себе вызывает повышение в них венозного давления.

Однако Attinger (1960) в специальных исследованиях на собаках, находившихся под нембуталовым наркозом, путем катетеризации правого предсердия, легочной артерии, левого желудочка в условиях одновременной регистрации артериального и внутритрахеального давления установил независимость вазоконстрикторного эффекта серотонина на сосуды легких от его бронхоконстрикторного действия. Сопоставляя эффект трех различных веществ — серотонина, метахолина и гистамина — в условиях нормального спонтанного дыхания и при гипервентиляции легких, вызванной гиперкапнией, он обнаружил различные соотношения циркуляторного и бронхиального действия этих веществ. Серотонин в дозах 100—150 мкг/кг вызывал заметную вазоконстрикцию легочных сосудов и бронхоконстрикцию. Метахолин (50—100 мкг/кг) также давал бронхоконстрикторный эффект, но со стороны легочных сосудов имела место дилятация. Гистамин (5—10 мкг/кг) вызывал слабый циркуляторный эффект и не оказывал влияния на бронхиальный тонус. На основании такого дифференцированного анализа действия этих веществ автор пришел к выводу, что вазоконстрикторный эффект серотонина лишь сопровождается бронхоконстрикторным эффектом, но не обусловлен им.

В пользу этого говорят также результаты исследований Braun и Stern (1961), которые установили участие раздражения хеморецепторов каротидных и аортальных зон в механизмах реакции сосудов легких на введение серотонина. Фармакологическая блокада влияний с этих зон устраняла эффект действия серотонина на сосуды легких.

Все эти данные могут пролить свет на патогенез некоторых нарушений гемодинамики в малом круге кровообращения.

Comroe с соавторами (1953) высказали предположение, что смертельный исход от эмболии легочных сосудов в ряде случаев может быть обусловлен освобождением больших количеств серотонина из тромбоцитов эмбола. Вызываемый серотонином вазоконстрикторный эффект в легких может сопровождаться резким рефлекторным падением давления в большом круге кровооб-

ращения и нарушениями деятельности сердца, приводящими к смерти.

В плане изучения механизмов влияния серотонина на кровообращение особый интерес представляют результаты исследований с введением препарата в желудочки головного мозга.

McCubbin с соавторами (1960) сравнивали действие серотонина, норадреналина и их предшественников — 5-окситриптофана и диоксифенилаланина (ДОФА) с действием резерпина при введении этих веществ в боковые желудочки мозга. В результате оказалось, что все перечисленные вещества вызывали у собак (анестезированных и неанестезированных) типотензию, брадикардию и торможение прессорного рефлекса, возникающего при зажатии сонных артерий.

Изучая механизм торможения этого рефлекса, они в специальных опытах пытались выяснить значение местных изменений кровообращения головного мозга, наступавших под влиянием указанных веществ. С этой целью в желудочки мозга вводился ряд веществ вазоконстрикторного (ангиотензин, вазопрессин) и вазодилятаторного (нитропруссид, гистамин) действия, а также применялась перфузия цереброспинальной жидкостью различной температуры. При этом было установлено, что локальная вазоконстрикция сосудов мозга, наступавшая под влиянием охлаждения, вызывала гипотензию, брадикардию и торможение прессорного рефлекса. Этот эффект снимался введением в желудочки мозга вазодилятаторов.

Согревание цереброспинальной жидкости, которое авторы ассоциируют с вазодилятацией, уменьшало тормозной эффект вазоконстрикторных веществ при центральном их действии. На основании этих наблюдений McCubbin с соавторами пришли к выводу, что кардиоваскулярный эффект резерпина при центральной его аппликации является результатом местного действия (на сосуды мозга) высвобождающегося серотонина или других эндогенных вазоконстрикторных веществ, переходящих из связанного состояния в свободное (Kaneko, McCubbin и Page, 1960).

Аналогичные результаты с внутрижелудочковым введением серотонина получили Bhargava и Tangri (1959), однако они не связывают эффект действия серотонина с

местными сосудистыми изменениями мозга, а рассматривают его как следствие центрального торможения симпатических влияний.

Изучение характера влияния серотонина на мозговое кровообращение представляет двоякий интерес: во-первых, в связи с особенностями мозгового кровообращения и его регуляции (постоянство давления в артериях мозга, менее выраженное влияние симпатической нервной системы и др.); во-вторых, в связи с анализом его центрального действия на функциональные свойства нейронов и нейроглию.

Проведенные недавно исследования (Swank и Hissen, 1964) показали, что серотонин оказывает различное действие на периферические сосуды и на сосуды мозга. В опытах на собаках, находившихся под нембуталовым наркозом, авторы вводили серотонин в бедренную артерию, внутреннюю сонную артерию и в просвет общей сонной артерии. Введение серотонина в бедренную артерию вызывало снижение в ней объемной скорости кровотока, достигавшее в среднем 25—30%. В то же время введение таких же доз серотонина (0,05—1 мг) во внутреннюю сонную артерию или подведение его через катетер к просвету общей сонной артерии приводило к усилению кровотока в общей сонной артерии.

Механизм увеличения объемной скорости кровотока в сосудах мозга остался не выяснен. Авторы предполагают, что разнонаправленное изменение кровотока под влиянием серотонина в периферических сосудах и сосудах мозга может быть обусловлено тем, что сосуды мозга не сокращаются при раздражении симпатической нервной системы.

При этом Swank и Hissen наблюдали, что при повторных интракаротидных введениях серотонина (50—500 мкг) в сонную артерию у животных увеличивалась проницаемость мозговых капилляров к трипановой сини. Это наблюдалось, когда общее количество введенного серотонина превышало 3 мг/кг. При введении меньших доз серотонина проницаемость капилляров не повышалась.

Исследованиями большинства авторов были подтверждены первоначальные наблюдения, свидетельствующие о том, что в механизмах действия серотонина на сосудистый тонус существенная роль принадлежит парасим-

патической нервной системе. Об этом свидетельствуют приведенные выше опыты с перерезкой блуждающих нервов и введением атропина. Однако остается невыясненным вопрос, на какие звенья парасимпатической иннервации действует серотонин. Hurwitz с соавторами (Hurwitz, Campbell, Gordon и Haddy, 1961) высказали предположение, что депрессорное действие серотонина обусловлено его антагонистическими отношениями с норадреналином в области нервных окончаний на артериолах. Исследуя локальное действие ряда вазоактивных веществ (норадреналин, вазопрессин, левартеренол и др.) на сосуды конечности, они установили, что все эти вещества в отдельности обладают вазоконстрикторным эффектом, так же как и их комбинации. Однако в случае сочетания серотонина с норадреналином общий эффект был меньше, чем сумма эффектов от действия этих веществ в отдельности.

Анализируя механизм депрессорного действия серотонина, Page и McCubbin (1956) также считают, что одной из причин этого эффекта может быть торможение серотонином нейрогенной вазоконстрикции.

В то же время имеются предположения относительно участия адренергических структур в механизме действия серотонина на артериальное давление.

В опытах Beleslin и Varagic (1960), наблюдавших у крыс как гипер-, так и гипотензивный эффект при введении серотонина в яремную вену, было установлено, что введение животным норадреналина уменьшало гипотензивное действие серотонина, а в 50% случаев вызывало инверсию этого эффекта. Авторы считают, что в тех случаях, когда введение серотонина вызывает повышение артериального давления, это повышение обусловлено его активирующим действием на адренергические структуры.

В связи с наличием как прессорного, так и депрессорного действия серотонина естественно возникает вопрос, не зависит ли конечный его эффект от исходного состояния реактивности сосудов.

Этот вопрос был подвергнут тщательному экспериментальному анализу в работе группы американских исследователей (Hurwitz, Campbell, Gordon и Haddy, 1961; Haddy, Emanuel, Gordon и др., 1958; Haddy, 1960; Haddy, Gordon, Emanuel, 1959).

Используя модель денервированной передней конечности собаки, перфузируемой кровью под определенным давлением, они испытывали локальное действие серотонина, вводившегося в плечевую артерию в дозах, вызывавших эффект в сосудах конечности, но не оказывавших влияния на общее артериальное давление (6—20 мкг/мин).

Денервация конечности в их опытах обеспечивалась перерезкой кожно-мышечных нервов, срединного, локтевого и радиального нервов у выхода их из плечевого сплетения. Давление крови определялось в аорте с помощью катетера, вводившегося через проксимальный конец плечевой артерии выше места перфузии, в дистальной части этой артерии, метакарпальной артерии и вене.

Изучая действие различных гипертензивных веществ (норадреналин, левартеренол, ангиотензин, серотонин и др.), они обратили внимание на то, что серотонин в отличие от других веществ вызывает дилятацию артериол одновременно с констрикцией больших артерий и вен.

Введение серотонина на фоне предварительной нейрогенной дилятации сопровождалось вазоконстрикторным эффектом, и, наоборот, на фоне предварительной констрикции сосудов серотонин вызывал четкую дилятацию.

Авторы полагают, что когда серотонин действует на уже расширенные артериолы, он не может их более расширить, но суживая большие сосуды, в конечном счете вызывает общий констрикторный эффект. Когда же серотонин действует на фоне предварительно суженных артериол, он расширяет их в большей степени, чем суживает крупные артерии. В результате конечным эффектом является дилятация.

Авторы считают, что серотонин является антагонистом экстремальных изменений сосудистого тонуса, вызванных нейрогенным влиянием, и что непостоянство эффекта его действия на артериальное давление зависит от исходного уровня нейрогенного тонуса.

Результаты этого исследования позволяют считать, что серотонину принадлежит определенная роль в поддержании нормального уровня артериального давления и что нарушение его метаболизма на фоне чрезмерных

нейрогенных влияний на сократительные элементы сосудов может быть одной из причин стойких нарушений сосудистого тонуса.

В связи с этим представляют интерес исследования особенностей обмена серотонина у больных гипертонией. Проведенные в этом направлении наблюдения не показали значительных изменений содержания серотонина у больных гипертонией, не лечившихся ранее. У больных, лечившихся гипотензивными средствами, наблюдалось сниженное содержание серотонина в крови (А. И. Воробьева с соавторами, 1965). Сопоставляя эти наблюдения с реакцией здоровых людей и больных гипертонией на введение серотонина, а также с экспериментальными данными, свидетельствующими о способности серотонина повышать артериальное давление, указанные авторы высказали предположение, что при гипертонической болезни чувствительность рецепторов сосудов к серотонину повышена. В результате даже пониженное его содержание в крови является достаточным для поддержания усиленного тонического состояния артериол, обусловливающего повышение артериального давления. Правомерность такого предположения не исключена, однако очевидно, что оно требует экспериментального подтверждения.

Приведенные данные свидетельствуют о сложности вопроса относительно механизмов влияния серотонина на кровообращение. Необходимость дальнейшего изучения этого вопроса не вызывает сомнений. Оно должно проводиться с учетом разнообразия эффектов влияния серотонина на регионарное кровообращение и деятельность сердца.

Влияние серотонина на деятельность сердца

Интерес исследователей к вопросу о влиянии серотонина на сердечную деятельность в значительной степени определяется высокой чувствительностью сердца к действию этого вещества. В условиях патологии, в частности при инфаркте миокарда и легочной эмболии, происходит высвобождение из тромбоцитов больших количеств серотонина, который, попадая в кровоток, может стать источником резких гемодинамических сдвигов в организме.

Наряду с этим в кардиологической клинике применяются некоторые ингибиторы моноаминооксидазы (изониазид, ипрониазид и др.) в связи с их свойством снимать болевой синдром при стенокардии. Систематическое применение этих препаратов, так же как длительное лечение резерпином, способствует увеличению концентрации серотонина в крови и других тканях организма, что в свою очередь может привести к неожиданным результатам.

Все это обусловливает актуальность вопроса о механизме действия серотонина на сердце.

Высокая чувствительность сердца к серотонину была обнаружена еще в самом начальном периоде изучения его биологической активности. Рядом исследователей было установлено, что серотонин оказывает стимулирующее действие на сердце беспозвоночных животных, что дало основание для использования сердец некоторых моллюсков в качестве тест-объекта для определения концентрации серотонина в экстрактах из различных тканей и органов (Welsh, 1954, 1957; Х. С. Коштоянц, 1957; Fänge, 1955; Maynard, 1955; Twarog, 1954; Gaddum и Paasonen, 1955, и др.).

Влияние серотонина на сердце млекопитающих оказалось более вариабельным.

Опыты на изолированных сердцах различных животных показали, что серотонин, добавленный в перфузат, оказывает влияние на автоматизм и сократительную функцию миокарда. Данные, полученные по этому вопросу различными исследователями, оказались противоречивыми.

Levy, Michel-Ber (1956) в опытах на изолированных предсердиях кроликов и морских свинок наблюдали двухфазное действие серотонина, добавленного в перфузат: вначале депрессию, затем — стимуляцию сердечных сокращений, судя по инотропному и хронотропному эффекту.

Используя различные вещества (атропин, эзерин, эфедрин и др.), авторы пришли к выводу о холинергической природе первой фазы действия серотонина и адренергической природе второй фазы.

Loubatieres с соавторами (Loubatieres, Sassine, Mauche, 1955) на изолированной папиллярной мышце кошки, собаки и кролика показали, что серотонин не

увеличивает силу сокращений миокарда. В то же время он увеличивает частоту сокращений изолированного сердца кролика.

Учащение ритма сердечных сокращений наблюдали также Schneider и Jonkman (1954) на изолированных сердцах собак, кошек и кроликов.

Согласно данным ряда авторов, серотонин увеличивает также и силу сокращений изолированного сердца (Trendelenburg, 1960; Jacob с соавторами, 1960). При этом Jacob и Poite-Bevierre (1960) наблюдали зависимость действия серотонина на изолированное сердце кролика от его концентраций. Дозы серотонина от 2 мкг до 10 мг в их опытах оказывали трехфазное действие. Первая фаза выражалась кратковременным отрицательным ино-, хроно- и дромотропным эффектом, который устранялся атропином. Вторая, более продолжительная фаза выражалась в положительном хроно- и инотропном эффекте. Третья, еще более продолжительная фаза характеризовалась негативным инотропным эффектом, устойчивым к действию атропина. Большие дозы серотонина (10 мг и выше) вызывали полную остановку сердца, атриовентрикулярную блокаду, диссоциацию желудочкового и предсердного ритма, экстрасистолию, желудочковую фибрилляцию. При этом перечисленные нарушения деятельности изолированного сердца не устранялись атропином.

Оценивая эти данные, следует иметь в виду, что они представляют интерес лишь с точки зрения непосредственного действия серотонина на деятельность изолированного сердца. Однако они не могут вскрыть механизма действия серотонина на деятельность сердца в условиях целостного организма, тем более что и дозы серотонина, применявшиеся в этих опытах, значительно превышали его физиологические концентрации.

Исследования влияния серотонина на деятельность сердца в условиях целостного организма дали противоречивые результаты.

Рядом исследователей было установлено стимулирующее действие серотонина на сердце (Ginzel и Cottegoda, 1953; Freyburger, 1952; McCannon, 1954; Magistretty, 1955; Page, 1958; Walton с соавторами, 1959; Spies, 1952; Hollander с соавторами, 1957; Harris с соавторами, 1960; Peltola, Leppänen, 1963, и др.).

Стимулирующее действие серотонина выражается как усилением сокращений сердца, так и учащением его ритма.

Walton с соавторами (1959), изучая кардиоваскулярный эффект серотонина в опытах на собаках с двусторонней перерезкой вагосимпатических нервов, отмечали,

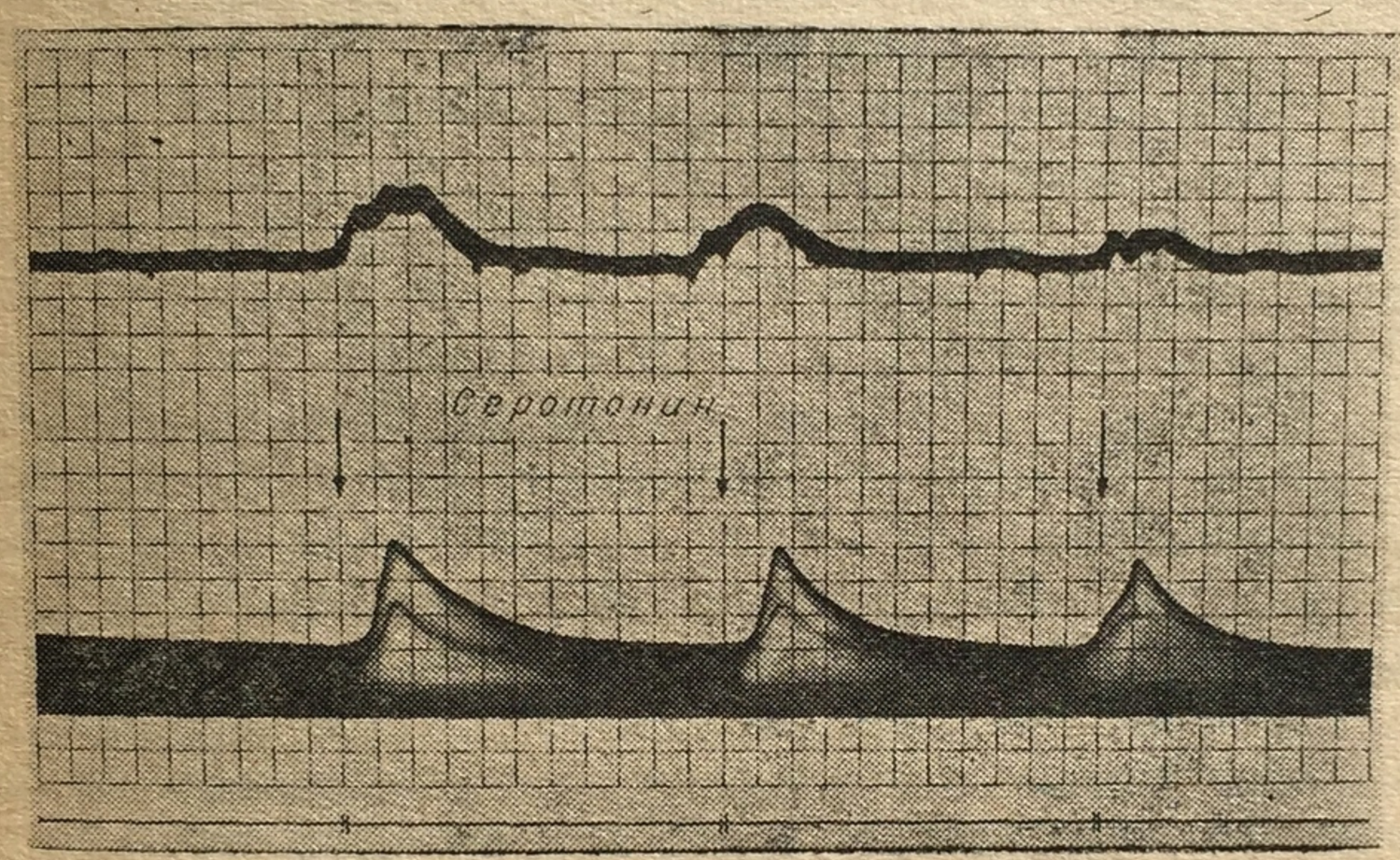


Рис. 5. Изменение аортального давления (верхняя кривая) и силы сокращения правого желудочка (нижняя кривая) под влиянием серотонина (50 мкг/кг).

Величина аортального давления в миллиметрах ртутного столба обозначена горизонтальными линиями, расстояние между которыми соответствует 40 мм ртутного столба. Время обозначено вертикальными линиями, расстояние между которыми соответствует 20 секундам (Walton с соавторами. 1959).

что внутривенное введение этого вещества вызывает кратковременное повышение давления в аорте, правом желудочке сердца и бедренной артерии (рис. 5), что дает основание говорить о прессорном и положительном инотропном эффектах. При многократных введениях серотонина его прессорный эффект снижался, в то время как инотропный оставался почти без изменений.

Другими исследователями установлено, что серотонин при внутривенном его введении в первый момент вызывает кратковременную, резко выраженную брадикардию, сопровождающуюся гипотензивной реакцией и апноэ (рефлекс Бецольда—Яриша).

Рядом авторов описан «коронарный хеморефлекс» на серотонин. Термином «коронарный рефлекс» Dawes и Comroe (1954) обозначили рефлексы, возникающие с рецепторов сердца и проявляющиеся брадикардией и гипотензией.

Comroe с соавторами (1953) показали, что инъекции минимальных доз серотонина (0,5—2 мкг) в левый желудочек сердца кошки или в коронарную артерию вызывают «коронарный рефлекс», в то время как введение тех же доз в восходящую аорту выше устья венечных артерий не дает такого эффекта.

Механизм коронарного рефлекса на серотонин был исследован В. В. Закусовым (1963) и его сотрудниками (А. П. Гилевым и И. Н. Пидевич).

А. П. Гилев (1963) в опытах на кошках, проведенных под уретановым и хлоралозным наркозом, используя электрофизиологический метод анализа активности одиночных и групповых волокон блуждающего нерва, установил, что при введении серотонина реагируют как механорецепторы, так и хеморецепторы сердца. Оба типа рецепторов возбуждались сравнительно малыми дозами серотонина (3—70 мкг/кг), вводившегося внутривенно или в полость левого желудочка сердца. При этом оказалось, что возбуждение механорецепторов под влиянием серотонина является вторичным, оно обусловлено его миотропным эффектом. Благодаря свойству серотонина усиливать сокращение сердечной мышцы происходит повышение давления в полостях сердца, сопровождающееся усилением раздражения механорецепторов. Действие же серотонина на хеморецепторы, сопровождавшееся появлением медленной низкоамплитудной активности, является прямым.

И. Н. Пидевич (1960), воспроизведя опыты Comroe, установила очень высокую чувствительность рецепторов сердца к серотонину. Регистрируя у кошек одновременно артериальное давление и электрокардиограмму, она отметила четкую брадикардию и гипотензию при введении в полость левого желудочка сердца или в устье левой коронарной артерии 1—2 мкг серотонина. Используя данную модель, она показала возможность активного влияния на этот рефлекс с помощью ряда фармакологических веществ, характеристика антисеротонинового действия которых будет дана ниже.

В целях выяснения механизма брадикардии, возникающей у животных при внутривенном введении серотонина, Schneider и Jonkman (1954) провели сравнительное изучение этого эффекта у животных различных видов: собак, кошек и кроликов. При этом они установили различие кардиоваскулярного действия серотонина у этих животных при введении им одинаковых доз препарата (50 мкг/кг). Оказалось, что брадикардия была наиболее выражена у кошек и собак. У кроликов наблюдалось лишь кратковременное урежение ритма сердца, чередовавшееся с регулярным ритмом.

Используя различные оперативные и фармакологические приемы (перерезка блуждающих нервов и спинного мозга, введение атропина, режитина и других ганглиоблокаторов), авторы пришли к выводу, что существуют резкие видовые различия в механизмах действия серотонина. В связи с этим Schneider и Jonkman обращают внимание на необходимость соблюдения крайней осторожности в использовании экспериментальных данных, полученных на животных, при трактовке вопроса о роли серотонина в регуляции сердечно-сосудистой системы у человека.

Приведенные данные Schneider и Jonkman представляют несомненный интерес. Однако их вывод о видовых особенностях механизмов кардиоваскулярного эффекта серотонина не является достаточно убедительным. Во-первых, они вводили серотонин животным разных видов в условиях неодинакового наркоза, что очень существенно отражается на эффекте действия веществ. Во-вторых, они брали для всех животных одинаковую дозу серотонина (50 мкг/кг), не учитывая видовых различий в содержании эндогенного серотонина. Выше было показано, что содержание серотонина в крови кроликов в 20—25 раз превышает его концентрацию в крови собак. В этих условиях введение 50 мкг/кг серотонина кроликам существенно не меняет физиологическую концентрацию серотонина в крови, чем и может быть обусловлен его слабый кардиоваскулярный эффект у этих животных. Таким образом, данные этих авторов свидетельствуют не столько о различных механизмах действия серотонина у животных различного вида, сколько о неодинаковой их чувствительности к этому веществу.

В связи с данными относительно рефлекторных механизмов действия серотонина на сердечную деятельность особый интерес представляет вопрос о влиянии серотонина на гипоталамическую регуляцию сердца, тем более что наблюдения ряда авторов свидетельствуют о высокой концентрации серотонина в этой области головного мозга.

Соответствующие исследования были проведены нашим сотрудником К. Н. Ткаченко (1964).

Опыты проводились на ненаркотизированных кроликах с вживленными в головной мозг электродами, локализация которых в подкорковых структурах определялась гистологически. В опытах производились параллельные наблюдения за изменениями функционального состояния переднего гипоталамуса, ритма сердца и дыхания, наступавшими под влиянием внутривенного введения серотонина. С этой целью у животных осуществлялась одновременная регистрация электрической активности различных структур мозга (коры, гипоталамуса, мезенцефальной ретикулярной формации), электрокардиограммы и дыхания до и после введения серотонина [1]. Возбудимость гипоталамуса определялась методом локальных его раздражений ритмическими импульсами электрического тока (60 гц, 1 мсек, 1,5—5 в), в течение 5—6 секунд, вызывавших изменения корковой электроэнцефалограммы, ритма сердца и дыхания.

Исследование показало, что относительно малые дозы серотонина (250—700 мкг/кг) вызывали кратковременное урежение ритма сердца и учащение дыхания, не оказывая заметного влияния на электрическую активность коры головного мозга. Электрическая активность гипоталамуса при этом усиливалась, однако возбудимость его на раздражение электрическим током оставалась без изменений.

Большие дозы серотонина (1—2 мг/кг) оказывали двухфазное действие на деятельность сердца и возбудимость гипоталамуса (рис. 6).

Первая фаза действия серотонина на сердце характеризовалась резким урежением сокращений сердца,

---

[1] В этих опытах, как и во всех последующих (гл. III и IV), использовался серотонин — креатинин сульфат GEE Lawson Chemicals, LTD.

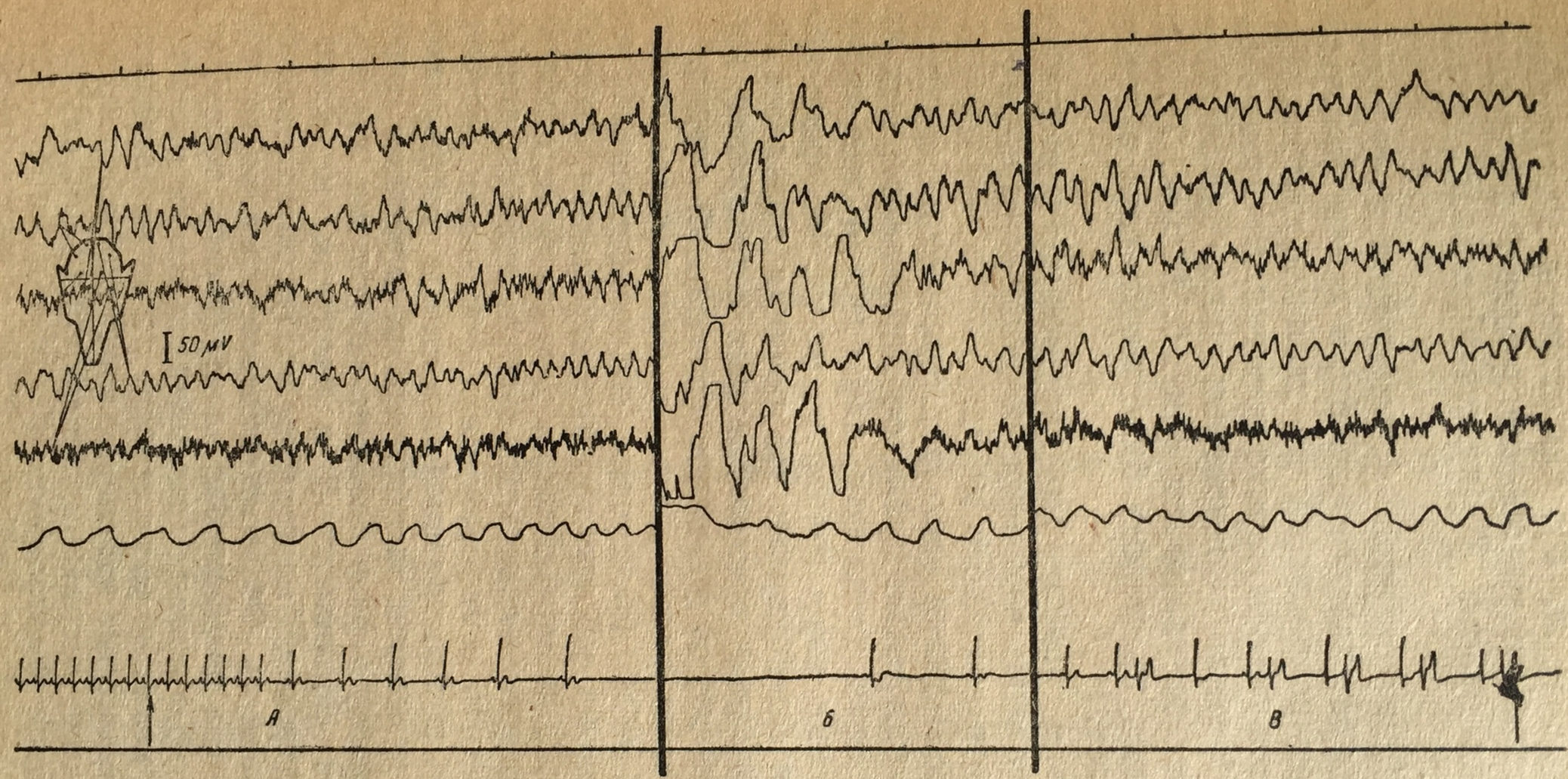


Рис. 6. Изменения электроэнцефалограммы, дыхания и ритма сердца под влиянием серотонина у кролика.

А — начало введения серотонина (обозначено стрелкой); *Б* — сразу после окончания инъекции; *В* — через 34 секунды после внутривенного введения 2 мг/кг серотонина. Сверху вниз: отметка времени — 1 — секунда, электрическая активность латеральной преоптической области гипоталамуса, правой затылочной, правой моторной, левой затылочной и левой моторной областей коры головного мозга, дыхание, электрокардиограмма (II стандартное отведение).

доходившем в большинстве опытов до кратковременной асистолии (рис. 6, *А*, *Б*). Со стороны электрокардиограммы наблюдалось уплощение зубцов *Р* и разнообразные изменения зубцов *Т* (куполообразность, двухфазность и т. д.).

В дальнейшем первая фаза действия серотонина сменялась второй, для которой было характерно учащение сердечных сокращений до величин, превышавших исходные в течение некоторого времени. Во вторую фазу действия серотонина у животных часто наблюдались желудочковые экстрасистолы (рис. 6, *В*; рис. 7). В отдельных опытах их можно было наблюдать в течение минуты и более.

Параллельно описанным нарушениям деятельности сердца наблюдались изменения и со стороны электрической активности головного мозга.

В начальной стадии урежения сокращений сердца на электроэнцефалограмме кроликов наблюдалась так называемая реакция активации, характерная для состояния возбуждения коры головного мозга. На фоне продолжающейся брадикардии эта реакция сменялась появлением медленных высоковольтных потенциалов, после чего наблюдалось учащение сокращений сердца.

Нормализации ритма сердца в большинстве опытов предшествовала экстрасистолия, сопровождавшаяся реакцией активации на электроэнцефалограмме, которая продолжалась длительное время уже на фоне стабилизировавшегося ритма сердечных сокращений (см. рис. 7).

В соответствии с описанными изменениями деятельности сердца и электроэнцефалограммы наблюдались двухфазные изменения возбудимости переднего гипоталамуса. В первую фазу действия серотонина, характеризовавшуюся брадикардией и наличием медленных волн в электроэнцефалограмме, возбудимость гипоталамуса повышалась. Об этом свидетельствовало то, что подпороговое его раздражение электрическим током, не оказывавшее до введения серотонина влияния на электроэнцефалограмму и ритм сердца, после его введения вызывало характерные изменения электроэнцефалограммы типа реакции активации, описанной рядом авторов при раздражении гипоталамуса (Grinker и Serota, 1938; Longo, 1956; Murphy и Gellhorn, 1954), а также изменения частоты сокращений сердца.

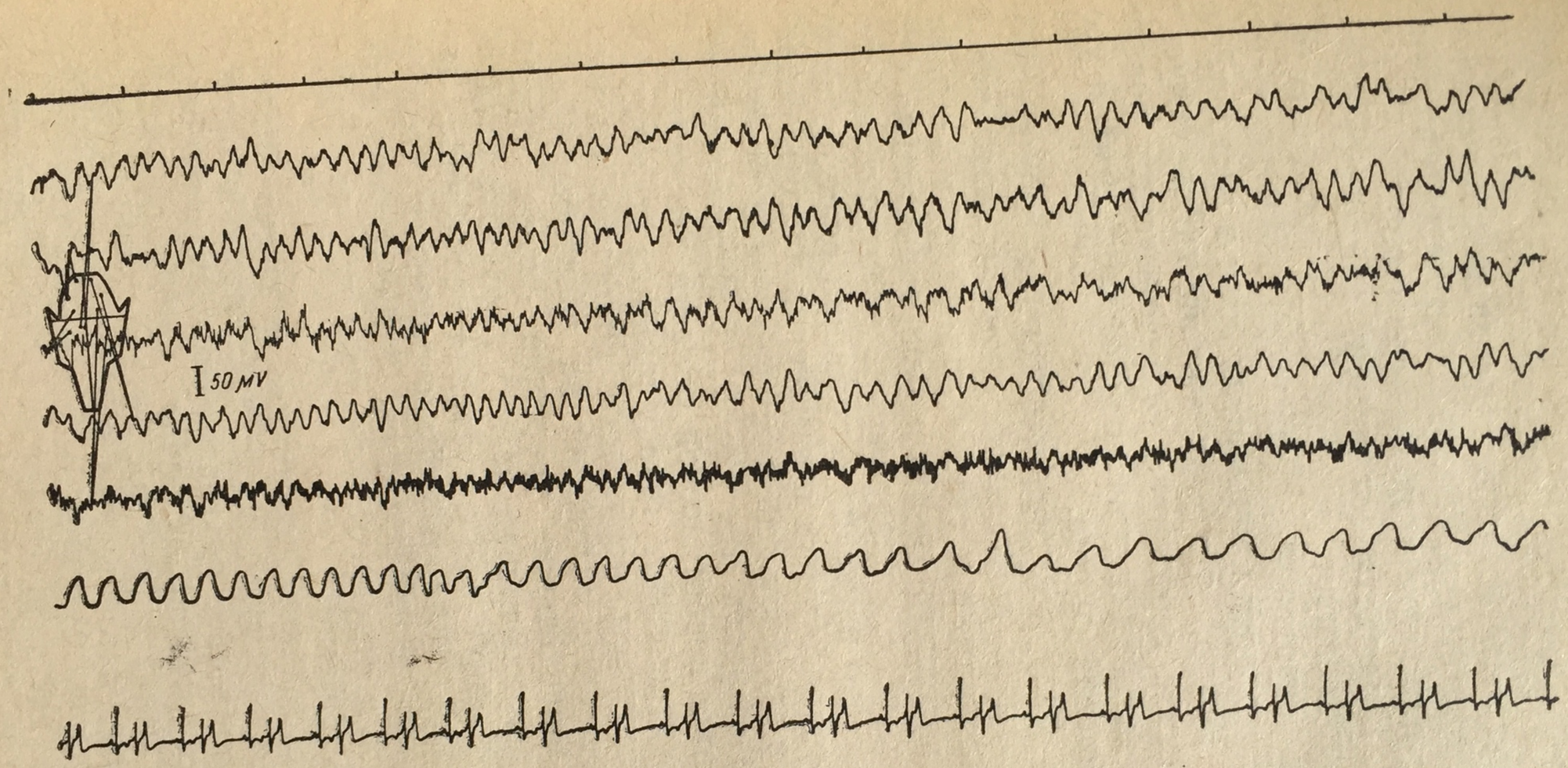


Рис. 7. Экстрасистолия у кролика через 1 мин. 30 сек. после внутривенного введения 2 мг/кг серотонина.

Сверху вниз: отметка времени — 1 секунда, электрическая активность преоптической области гипоталамуса, правой затылочной, правой моторной, левой затылочной, левой моторной областей коры головного мозга, дыхание, электрокардиограмма (II стандартное отведение).

Сказанное иллюстрирует рис. 8, в первой части которого (рис. 8, *А*) представлен момент подпорогового раздражения латеральной преоптической области гипоталамуса электрическим током до введения животному серотонина. Заметных изменений электроэнцефалограммы и ритма сердца при этом не произошло.

На рис. 8, *Б* представлен момент аналогичного раздражения гипоталамуса у того же кролика в первую фазу действия серотонина, характеризовавшуюся брадикардией и появлением медленных волн в электроэнцефалограмме. Видно, что раздражение гипоталамуса в эту фазу действия серотонина сопровождается появлением реакции активации электроэнцефалограммы и урежением сокращений сердца.

Во вторую фазу действия серотонина, характеризовавшуюся наличием длительной реакции активации в электроэнцефалограмме и стабилизацией ритма сердца, возбудимость переднего гипоталамуса значительно снижалась. Пороговое его раздражение электрическим током, вызывавшее до введения серотонина реакцию активации коры головного мозга и изменения частоты сокращений сердца, в эту фазу действия серотонина не оказывало прежнего эффекта. На рис. 9, *А* представлен момент раздражения преоптической области гипоталамуса импульсами электрического тока у кролика до введения серотонина. Импульсы порогового вольтажа вызвали характерную реакцию активации на электроэнцефалограмме и незначительное урежение ритма сердца. На рис. 9, *Б* зарегистрирован момент такого же раздражения через 10 минут после введения серотонина. Заметных изменений электроэнцефалограммы и частоты сокращений сердца не наблюдалось. Потребовалось значительно усилить интенсивность раздражения для получения прежнего эффекта.

Первая фаза действия серотонина является кратковременной и, по-видимому, имеет рефлекторное происхождение, обусловленное раздражением сосудистых рефлексогенных зон (рефлекс Бецольда—Яриша, синокаротидный и аортальный рефлексы). За это также говорит совпадение сроков длительности брадикардии и повышения возбудимости переднего гипоталамуса.

Вторая фаза действия серотонина, характеризовавшаяся пониженной возбудимостью переднего гипотала-

муса, продолжалась 30—40 минут и наблюдалась на фоне стабилизировавшегося ритма сердца и дыхания. Возможно, она является результатом непосредственного действия серотонина на гипоталамус, в районе которого, как известно, имеет место более высокая проницаемость гемато-энцефалического барьера для некоторых биогенных аминов (Weil-Malherbe, 1960). В пользу такого предположения свидетельствуют экспериментальные данные Trzebski (1962), наблюдавшего снижение возбудимости кардиоваскулярных центров гипоталамуса под влиянием микроинъекции серотонина в его структуры.

В некоторых наших опытах с внутривенным введением серотонина вслед за брадикардией на фоне учащенного ритма появлялась экстрасистолия. Это свидетельствует о том, что серотонин может вызывать повышение тонуса центров симпатической иннервации сердца. В связи с этим можно было ожидать, что в зависимости от исходного функционального состояния сердца будет преобладать симпатический или парасимпатический эффект действия серотонина.

Как показали наши опыты, у здоровых кроликов введение серотонина проявлялось преимущественно в повышении тонуса центров парасимпатической иннервации сердца, что выражалось в виде резкой брадикардии и даже кратковременной асистолии. Этот эффект серотонина предотвращался предварительным введением животным атропина (1,5 мг/кг), но не исчезал после введения аминазина (3 мг/кг).

Усиление симпатических влияний на сердце под влиянием серотонина, выражавшееся в учащении его сокращений и появлении экстрасистолии, наступало позднее и не было столь постоянным.

В отличие от этого в условиях патологии нам удалось наблюдать при внутривенном введении серотонина усиление симпатических влияний на сердце без предварительного парасимпатического эффекта. Это наблюдалось у кроликов с экспериментально вызванным дифтерийным миокардитом, сопровождавшимся жировой дистрофией сердечной мышцы и резкими нарушениями автоматизма сердца. В этих условиях внутривенное введение сравнительно небольших доз серотонина (60—100 мкг/кг) в некоторых случаях вызывало повышение

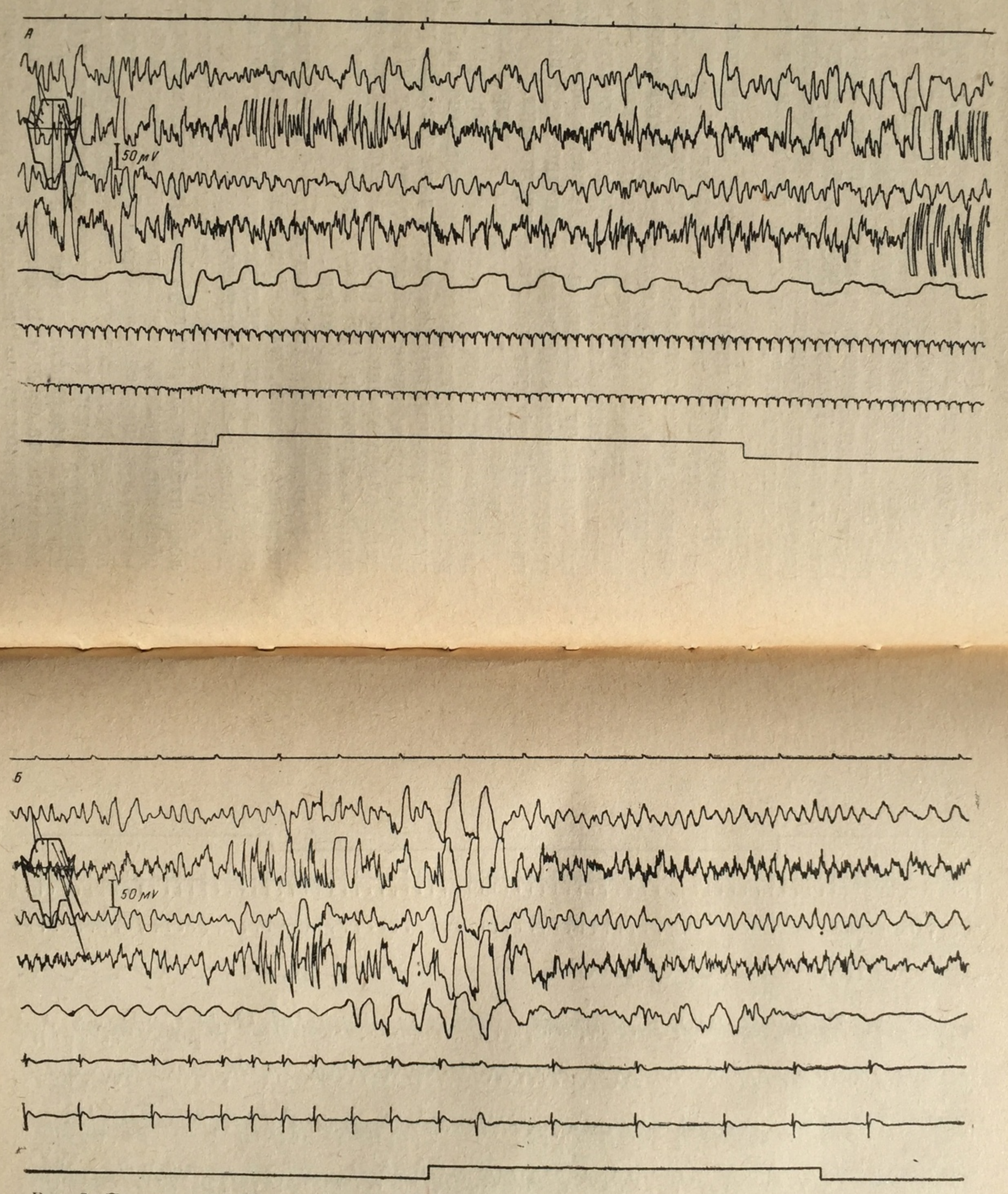
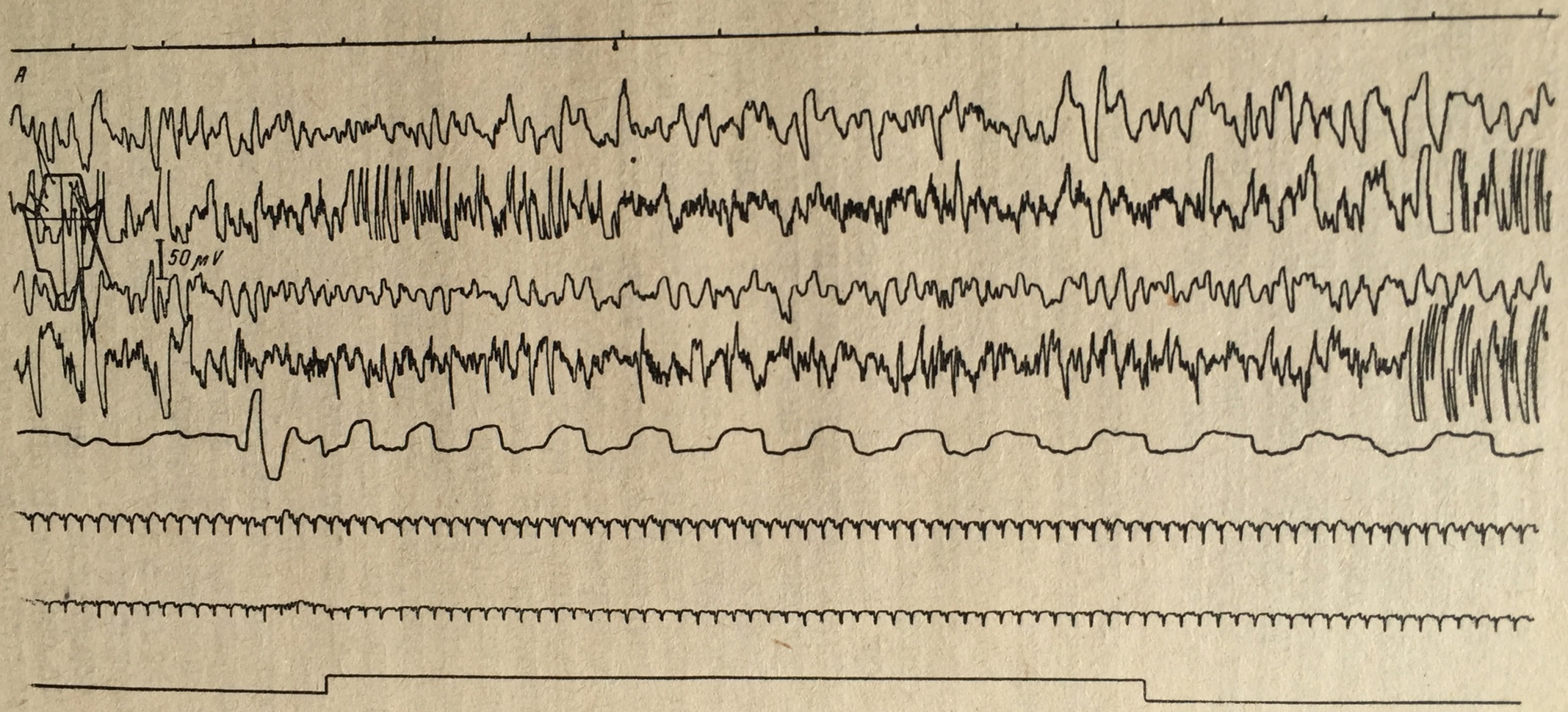


Рис. 8. Повышение возбудимости гипоталамуса у кролика в первую фазу действия серотонина.

А — раздражение латеральной преоптической области гипоталамуса электрическим током (90 гц, 1 мсек, 2 в) до введения серотонина; *Б* — то же раздражение сразу после внутривенного введения 2 мг/кг серотонина. Сверху вниз: отметка времени — 1 секунда, электроэнцефалограмма правой затылочной, правой моторной, левой затылочной и левой моторной областей коры головного мозга, дыхание, электрокардиограмма (I стандартное и $ГП_4$ отведения), отметка раздражения гипоталамуса (подъем линии).


A
50 mV

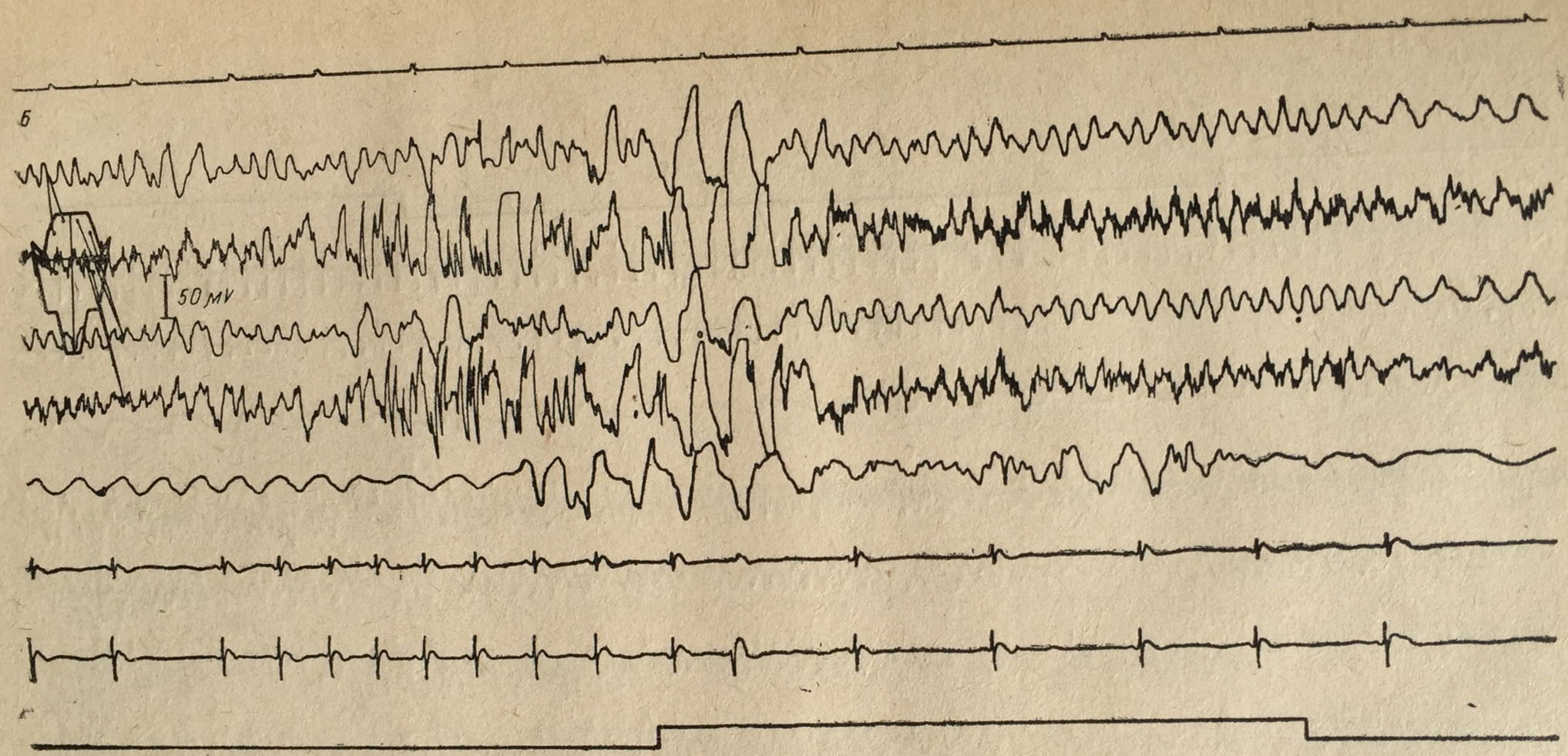


Рис. 8. Повышение возбудимости гипоталамуса у кролика в первую фазу действия серотонина.

А — раздражение латеральной преоптической области гипоталамуса электрическим током (90 гц, 1 мсек, 2 в) до введения серотонина; *Б* — то же раздражение сразу после внутривенного введения 2 мг/кг серотонина. Сверху вниз: отметка времени — 1 секунда, электроэнцефалограмма правой затылочной, правой моторной, левой затылочной и левой моторной областей коры головного мозга, дыхание, электрокардиограмма (I стандартное и $ГП_4$ отведения), отметка раздражения гипоталамуса (подъем линии).

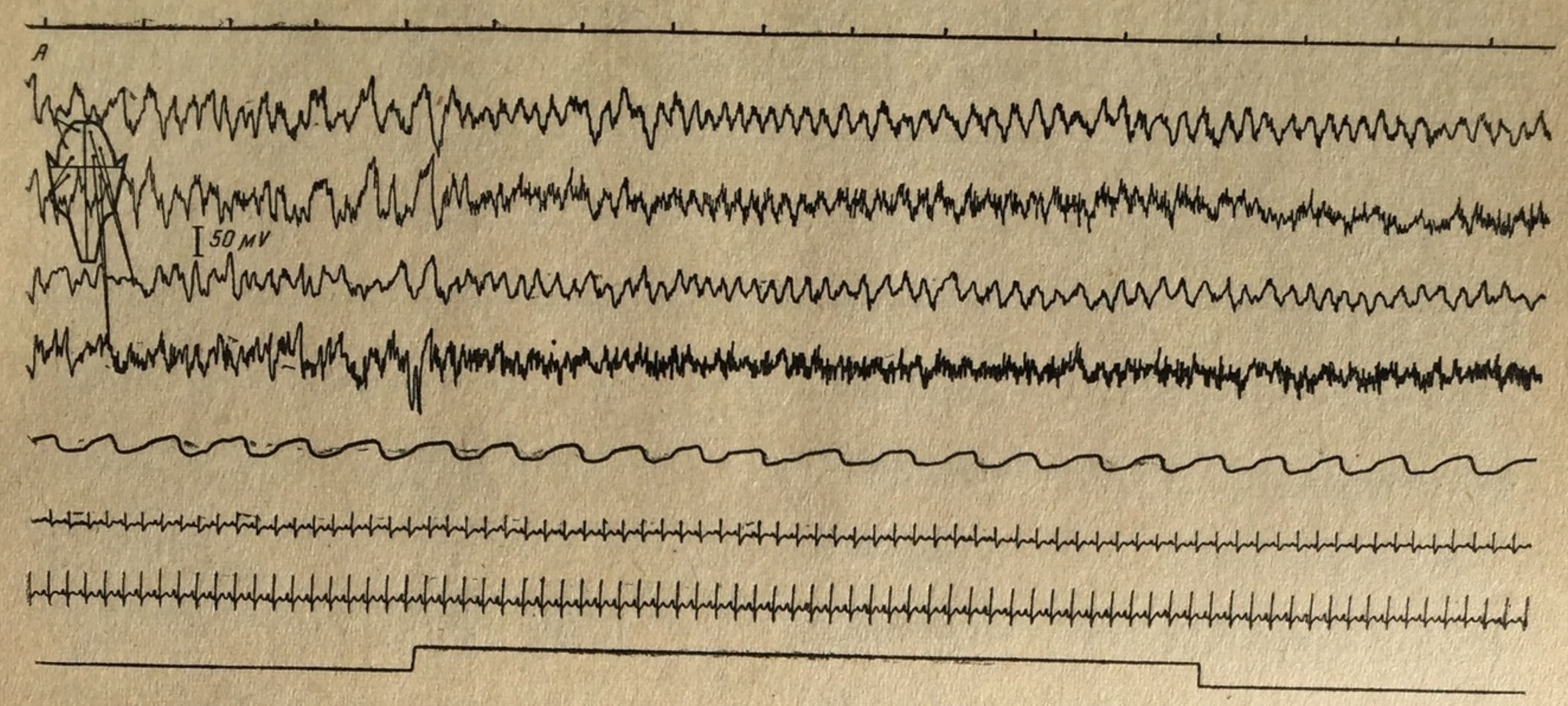
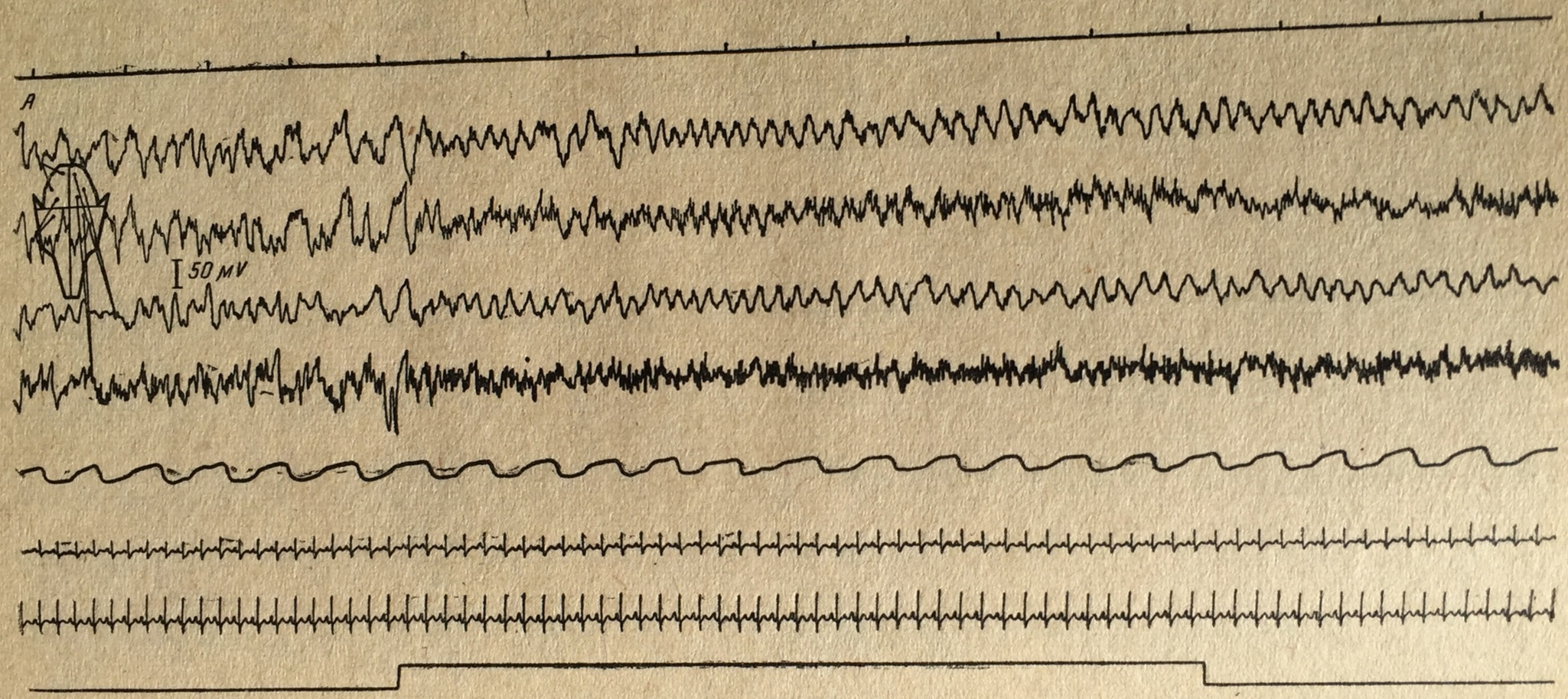


Рис. 9. Снижение возбудимости гипоталамуса у кролика в позднюю фазу действия серотонина.
А — раздражение преоптической области гипоталамуса электрическим током (90 гц, 1 мсек, 2 в) до введения серотонина; *Б* — то же раздражение через 10 минут после внутривенного введения 2 мг/кг серотонина. Обозначения кривых те же, что на рис. 8.


A
50 MV

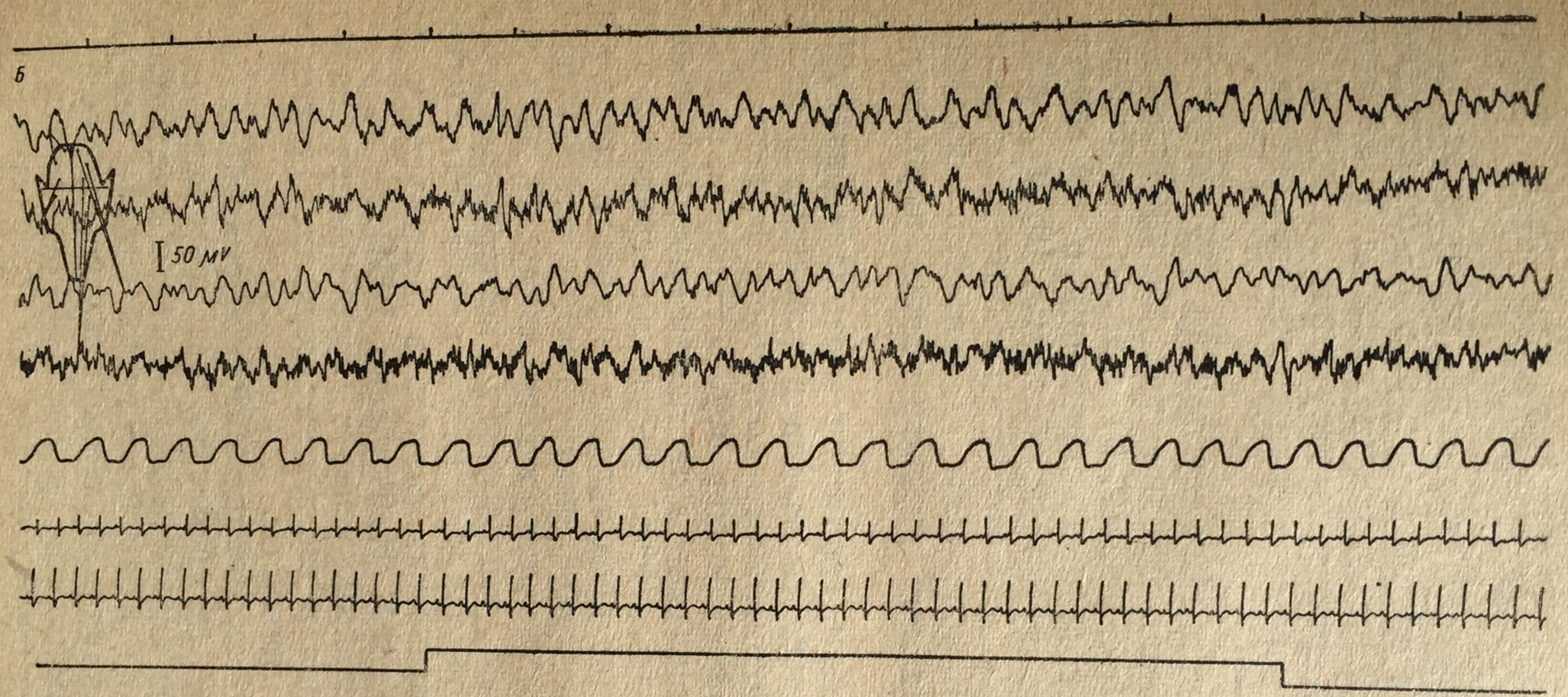


Рис. 9. Снижение возбудимости гипоталамуса у кролика в позднюю фазу действия серотонина.
А — раздражение преоптической области гипоталамуса электрическим током (90 гц, 1 мсек, 2 в) до введения серотонина; *Б* — то же раздражение через 10 минут после внутривенного введения 2 мг/кг серотонина. Обозначения кривых те же, что на рис. 8.

активности желудочковых водителей ритма сердца, характерное для усиления симпатических влияний (Е. А. Громова, К. Н. Ткаченко, Б. М. Федоров и В. Н. Проводина, 1964).

Описанный эффект серотонина представлен на рис. 10. В верхней части рисунка (см. рис. 10, *А*) приведена исходная электрокардиограмма кролика с дифтерийным миокардитом. Характерно отсутствие зубцов *Р* и наличие редких эктопических сокращений сердца желудочкового происхождения.

Введение животному серотонина (80 мкг/кг) вначале вызвало учащение эктопических желудочковых сокращений сердца (см. рис. 10, *Б*), а затем — временное восстановление номотопных сокращений, о чем свидетельствует появление зубцов *Р* (см. рис. 10, *В*), регулярно предшествующих желудочковым комплексам (хотя зубцы электрокардиограммы оставались измененными вследствие глубоких дистрофических поражений миокарда).

Таким образом, серотонин оказывает различный эффект на деятельность сердца в зависимости от его исходного функционального состояния, причем, по-видимому, этот эффект может осуществляться посредством различных механизмов, в частности опосредованно через центры гипоталамической регуляции сердечной деятельности. Этот факт представляет интерес в свете литературных данных, свидетельствующих о наличии больших концентраций серотонина в гипоталамусе и дает основание предполагать, что нарушение нормального его метаболизма в этой области мозга может быть одной из причин патологических сдвигов в деятельности сердца (Е. А. Громова и К. Н. Ткаченко, 1964).

Самостоятельный интерес представляет вопрос о роли серотонина в изменениях сердечной деятельности при инфаркте миокарда.

Наличие у серотонина вазоконстрикторных свойств дает основание предполагать, что повышение его концентрации в организме может привести к расстройствам кровообращения в самой сердечной мышце, ведущим к инфаркту миокарда. Экспериментальная проверка этого предположения дала противоречивые результаты. Рядом исследователей было показано, что систематическое введение животным серотонина действительно приводит к

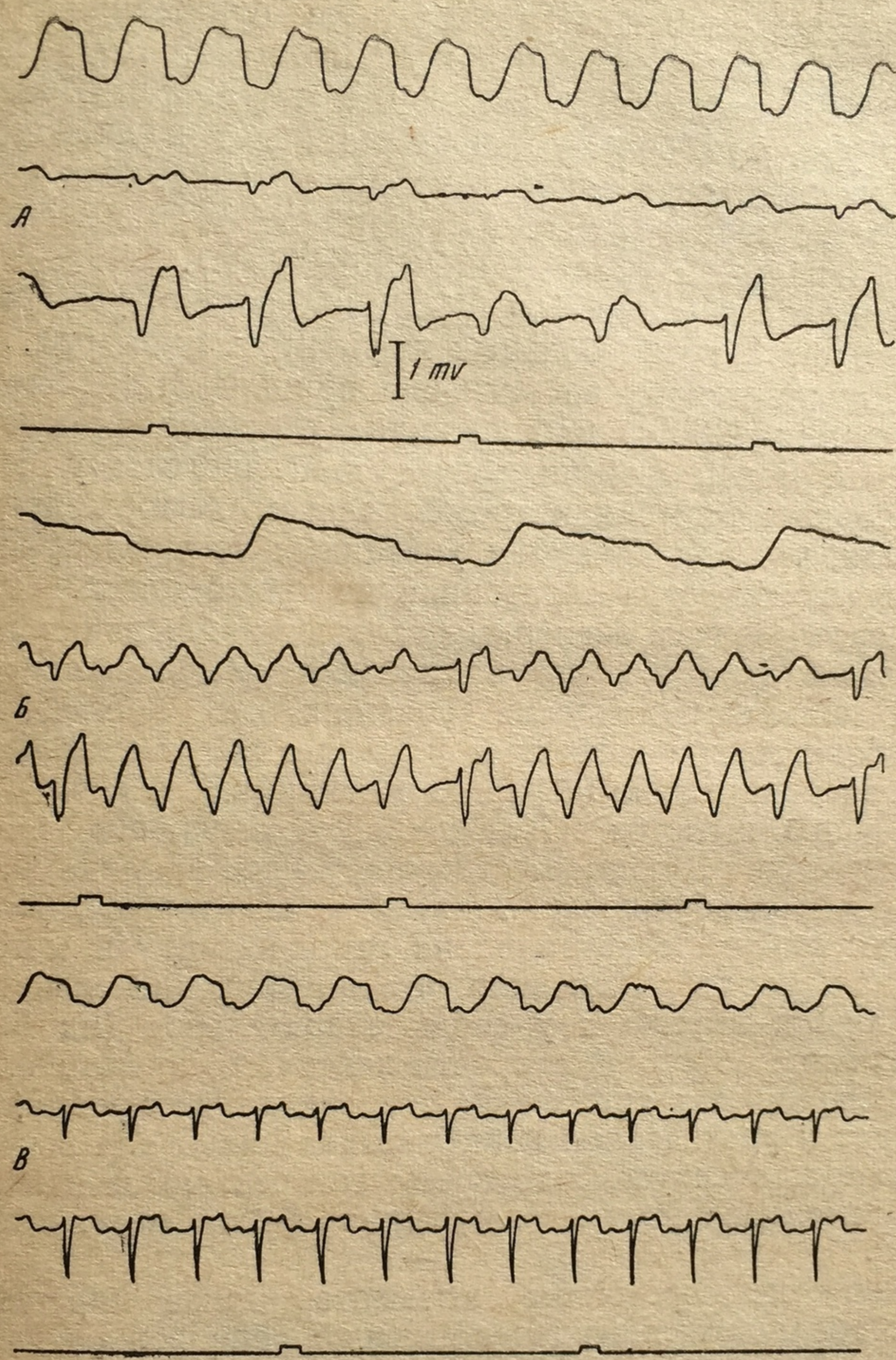


Рис. 10. Повышение автоматизма сердца у кролика с дифтерийным миокардитом под влиянием внутривенного введения 80 мкг/кг серотонина.

А — до введения серотонина; *Б* — сразу после введения серотонина; *В* — через 2 часа после введения серотонина. Сверху вниз: дыхание, электрокардиограмма (II стандартное, $ГП_4$ отведения), отметка времени — 1 секунда.

значительным нарушениям венечного кровообращения, сопровождающимся некротическими поражениями миокарда. Наряду с этим было установлено, что экспериментально вызванная закупорка коронарных сосудов (лигатура, тромбоз) у животных ведет к повышению концентрации серотонина в крови и миокарде и сопровождается переходом его из связанной формы в свободную (Senderoff с соавторами, 1962, и др.).

Bantrerle и Buccomino (1962) наблюдали увеличение серотонина в крови больных инфарктом миокарда.

К аналогичному заключению пришли Sullenberger с соавторами (1959), наблюдавшие увеличение выделявшейся с мочой 5-оксииндолуксусной кислоты у собак, получавших тромбин и тромбопластин. Авторы предположили, что под влиянием указанных веществ происходит высвобождение серотонина из тромбоцитов.

Перечисленные экспериментальные наблюдения дают основания полагать, что избыточная продукция серотонина или высвобождение больших его количеств из тромбоцитов при известных условиях могут способствовать возникновению инфаркта миокарда.

Однако имеются наблюдения, указывающие на то, что серотонин оказывает стимулирующее влияние на венечное кровообращение. Maxwell с соавторами (1959), изучая влияние серотонина на гемодинамику и метаболизм миокарда, установили, что внутривенное введение серотонина вызывало у собак значительное (на 86%) увеличение объемной скорости венечного кровотока, сопровождавшееся снижением сопротивления коронарных сосудов и увеличением концентрации кислорода в крови коронарного синуса, в то время как системные и легочные гемодинамические изменения были незначительными.

Свойство серотонина вызывать резкое нарушение кровообращения в сердечной мышце, сопровождающееся некротическими ее изменениями, было использовано исследователями в целях создания экспериментальной модели инфаркта миокарда.

Bulle (1957), перфузируя изолированное сердце кролика, исследовал реакцию сердечной мышцы на прямое введение в нее серотонина. При этом он установил, что инъекция серотонина в стенку левого желудочка вызывает реакцию, сходную с той, которая имеет место при

инфаркте, что дало ему основание использовать эту модель в качестве экспериментального инфаркта миокарда.

Эта экспериментальная модель, получившая название «серотонинового» инфаркта, была впоследствии усовершенствована Н. В. Кавериной (1963), которая воспроизвела его на сердце кошек со вскрытой грудной клеткой, находившихся на искусственном дыхании. В этих условиях введение серотонина в стенку левого желудочка сопровождалось кратковременным повышением артериального давления и усилением тонуса коронарных сосудов.

Изучение окислительного и углеводно-фосфорного обмена миокарда показало, что характер изменений углеводно-фосфорного обмена при «серотониновом» инфаркте очень близок к тем изменениям, которые вызываются нарушениями венечного кровообращения. При этом было обнаружено, что в области сердца, пораженного инфарктом, резко тормозятся процессы дыхания и усиливаются анаэробные превращения углеводов (Ж. А. Чотоев, 1964).

Вопрос о роли серотонина в генезе инфаркта миокарда представляет большой интерес также в связи с использованием при стенокардии в терапевтических целях ингибиторов моноаминооксидазы, систематический прием которых может вести к повышению общего уровня серотонина в организме.

Механизм их действия при этом заболевании изучен недостаточно, однако опыт клинического применения показал, что такие ингибиторы моноаминооксидазы, как изониазид, ипрониазид, ипразид, обладают свойством устранять болевой синдром при стенокардии (Ceserman, 1957; Cossio, 1957; Schweizer и Planta, 1958; Master, 1958; Ferrero, 1959; Fauda и Candiani, 1959; Б. П. Кушелевский и А. Н. Кокосов, 1961; Г. Н. Першин, 1961; И. А. Черногоров, 1964, и др.). Впервые это свойство ингибиторов моноаминооксидазы было описано Ceserman (1957). Среди наблюдавшихся им больных сердечными заболеваниями оказались лица с депрессивным состоянием. Им был назначен ипрониазид с целью выведения из этого состояния. Применение ипрониазида совершенно неожиданно вызвало исчезновение синдрома стенокардии. Обратив на это внимание, Ceserman начал специально изучать влияние серотонина на стенокардию

и у значительного количества больных наблюдал хороший терапевтический эффект, выражавшийся в снижении частоты и ослаблении интенсивности болевых приступов. Субъективное улучшение состояния больных сопровождалось также нормализацией электрокардиограммы.

Другие авторы наблюдали исчезновение болевого синдрома стенокардии под влиянием ипрониазида без сдвигов со стороны электрокардиографических показателей (Cossio, 1957; Ferrero, 1959; Schweizer и Planta, 1958).

Schweizer и Planta лечили ипрониазидом 100 больных, из числа которых 14 в прошлом перенесли инфаркт миокарда. Они наблюдали почти у половины больных исчезновение болей, однако в большинстве случаев через 10—20 дней после прекращения лечения боли появлялись вновь.

Master (1958), подытоживая опыт применения ипрониазида у 74 больных стенокардией, отмечает, что в его практике этот препарат оказался самым эффективным. В результате его применения более половины больных избавились от болей. На основании этих наблюдений Мастер пришел к предположению о церебральном механизме терапевтического действия ипрониазида при стенокардии.

Другими авторами высказывается предположение, что положительный эффект действия ингибиторов моноаминооксидазы в кардиологической практике обусловлен накоплением в сердечной мышце биогенных аминов, в том числе катехоламинов и серотонина. Экспериментальная проверка этого предположения была проведена Н. К. Поповой, Р. Ю. Ильючонком и В. С. Сергиевским (1962, 1963). Они установили благоприятное влияние ипразида на течение экспериментального инфаркта миокарда у собак, вызывавшегося высокой перевязкой передней нисходящей ветви левой коронарной артерии. Введение ипразида в этих опытах в 50% случаев предотвращало развитие фибрилляции желудочков и способствовало выживанию животных при обширных ишемических поражениях миокарда.

В целях выяснения связи этого эффекта со свойством ипразида тормозить действие моноаминооксидазы авторы провели сравнительный анализ эффективности

ряда веществ, обладающих разной силой тормозящего действия в отношении моноаминооксидазы. При этом выяснилось, что указанное свойство веществ не является решающим в предотвращении фибрилляции сердца, возникающей при острой ишемии миокарда.

Таким образом, экспериментальные и клинические данные относительно связи метаболизма серотонина с инфарктом миокарда являются в значительной мере противоречивыми. С одной стороны, казалось бы, что серотонин способствует образованию инфаркта миокарда, о чем свидетельствует модель «серотонинового» инфаркта, возможность воспроизведения нарушений венечного кровообращения под влиянием систематических введений препарата и, наконец, увеличение концентрации эндогенного серотонина в крови при инфаркте миокарда.

С другой стороны, ингибиторы моноаминооксидазы, ведущие к увеличению серотонина в крови и тканях, оказывают положительный терапевтический эффект при стенокардии и облегчают течение инфаркта миокарда.

Это противоречие можно объяснить, допустив предположение, что терапевтический эффект ингибиторов моноаминооксидазы связан не столько с накоплением в миокарде серотонина, сколько с их центральным действием. В пользу этого предположения свидетельствуют приведенные выше наблюдения Н. К. Поповой с соавторами об отсутствии прямой зависимости положительного действия ингибиторов моноаминооксидазы при ишемическом поражении миокарда от их способности тормозить ее функцию.

Существующие точки зрения на механизм терапевтического действия ингибиторов моноаминооксидазы при стенокардии разноречивы.

Одной из них является представление о том, что положительный эффект их применения при данном заболевании обусловлен коронарорасширяющим действием, которое было установлено в опытах на животных. Согласно второй точке зрения, терапевтическое действие ингибиторов моноаминооксидазы при стенокардии объясняется уменьшением гипоксии миокарда, связанным с торможением окислительного дезаминирования моноаминов. Согласно третьей точке зрения, положительный эффект ингибиторов моноаминооксидазы при этом за-

болевании является результатом центрального действия этих веществ.

Последняя точка зрения нашла экспериментальное подтверждение в исследованиях Н. В. Кавериной (1963), посвященных анализу механизмов действия ипразида. Ею было установлено, что этот ингибитор моноаминооксидазы в дозах 50—70 мг/кг угнетает рефлексы на коронарные сосуды с различных рефлексогенных зон (каротидный синус, перикард, афферентные соматические нервы). При этом в опытах с введением ипразида в сосуды мозга и последующей задержкой его поступления в венечные сосуды было установлено, что угнетение указанных рефлексов наступает раньше, чем этот препарат достигает сердца. Наряду с этим Н. В. Каверина показала, что коронарорасширяющее действие ипразида незначительно.

Таким образом, можно полагать, что ипразид обладает центральным действием, ведущим к повышению порогов восприятия болевых раздражений и сосудосуживающих рефлексов сердца. Это обстоятельство вызывает субъективное облегчение болевых симптомов стенокардии, но не исключает возможность отрицательного действия серотонина на сердце. По-видимому, этим можно объяснить, что одним из осложнений при лечении стенокардии ингибиторами моноаминооксидазы является инфаркт миокарда (Schweizer и Planta, 1958, и др.).

В литературе имеются указания на благоприятное влияние ингибиторов моноаминооксидазы при коронарном атеросклерозе. Известно, что процесс тромбоза сосудов обычно начинается в местах повреждения эндотелия, где происходит скопление и склеивание кровяных пластинок. Неповрежденный эндотелий обладает определенным свойством, препятствующим склеиванию пластинок, которое было названо силиконоподобным по аналогии с тем, что смазывание стенок стеклянного сосуда силиконом препятствует прилипанию к ним жидкости. Оказалось, что серотонин вызывает нарушение силиконоподобных свойств сосудов и способствует развитию атеросклероза. В то же время ингибиторы моноаминооксидазы способны противодействовать нарушению силиконоподобных свойств сосудов. В связи с этим возникло предположение, что ингибиторы моноами-

нооксидазы могут оказаться полезными при атеросклерозе.

Проведенные в этом направлении исследования В. И. Бобковой и М. Г. Хаванской (1965) подтвердили это предположение. Авторы изучали влияние на клиническое течение коронарного атеросклероза у больных систематического применения ингибиторов моноаминооксидазы — ипразида и ниамида в сопоставлении с их влиянием на обмен липидов. При этом наблюдалось улучшение самочувствия больных, сопровождавшееся изменениями показателей обмена липидов в благоприятном направлении.

Наряду с клиническими наблюдениями указанные авторы изучали также влияние ингибиторов моноаминооксидазы на экспериментальный атеросклероз кроликов, подвергая исследованию стенку аорты, содержание холестерина в крови и тканях подопытных животных. В результате они установили, что ингибитор моноаминооксидазы — ниамид оказывает тормозящее действие на развитие экспериментального холестеринового атеросклероза у кроликов. Это выражалось в более низком уровне холестеринемии, меньшей степени липоидоза аорты и меньшем содержании холестерина в стенках аорты и печени.

На основании клинических и экспериментальных данных авторы считают возможным рекомендовать применение ингибиторов моноаминооксидазы с лечебной целью у больных коронарным атеросклерозом.

Несмотря на столь положительную оценку терапевтического эффекта ингибиторов моноаминооксидазы при коронарном атеросклерозе, очевидно, все-таки следует использовать эти препараты с большой осторожностью, так как рядом авторов были описаны дополнительные осложнения, сопутствующие их применению. К таким осложнениям относятся: инфаркт миокарда, нарушения мозгового кровообращения, психозы, бессонница и другие патологические состояния. Противопоказаниями к применению ингибиторов моноаминооксидазы являются артериосклероз мозга, сердечная недостаточность, гипотония (Schweizer и Planta, 1958; Б. П. Кушелевский и А. Н. Кокосов, 1961).

Возникающие под влиянием серотонина рефлексы с рецепторов сердца могут быть причиной осложнений при

стенокардии, инфаркте миокарда и других заболеваниях. В связи с этим возникли поиски антагонистов серотонина, которые могли бы предупредить рефлекторные нарушения кровообращения, вызываемые им.

Сравнительный анализ влияния ряда антагонистов серотонина на вызываемый им коронарный хеморефлекс был проведен И. Н. Пидевич (1963). Ею было показано, что производные лизергиновой кислоты (диэтиламид лизергиновой кислоты, лизенил, цепентил), обладающие сильным антагонистическим действием по отношению к влиянию серотонина на гладкие мышцы внутренних органов, не оказывали существенного влияния на вызываемый им коронарный хеморефлекс. Наиболее сильным антагонистом серотонина в этом отношении оказался типиндол, синтезированный Н. Ф. Кучеровой в Институте фармакологии и химиотерапии АМН СССР. Типиндол на длительное время (20—40 минут) полностью устранял брадикардию и гипотензию, вызывавшиеся серотонином. При этом эффективными были такие дозы типиндола, которые сами по себе не влияли на уровень артериального давления и не оказывали эффекта с других рецептивных сосудистых зон, что дает основание считать его действие специфическим по отношению к серотонину.

Этот вывод нашел подтверждение в опытах А. П. Гилева (1963), установившего, что типиндол избирательно угнетает электрическую активность в волокнах блуждающего нерва, идущих от хеморецепторов сердца, не оказывая влияния на фоновую активность сердечных волокон, идущих от механорецепторов.

Антагонистическое действие типиндола по отношению к серотонину проявилось также и при экспериментальном инфаркте миокарда. Внутривенное введение животным типиндола за несколько минут до инъекции серотонина в стенку желудочка сердца значительно уменьшало величину «серотонинового» инфаркта (Н. В. Каверина, 1963). Типиндол при этом предотвращал также повышение артериального давления и тонуса коронарных сосудов, сопровождавшее обычно инъекцию серотонина в стенку левого желудочка сердца.

Еще более активное антисеротониновое действие оказывали новокаин и ингибиторы моноаминооксидазы — ипразид и катрон. Введение их животным за 2—

3 минуты до инъекции серотонина значительно уменьшало размеры очага инфаркта миокарда, а в некоторых случаях полностью предупреждало его развитие.

Самостоятельный интерес представляет вопрос об участии серотонина в патогенезе шоков различного происхождения, при которых наблюдается резкое перераспределение крови в организме, заканчивающееся прогрессирующим падением артериального давления.

Огромный экспериментально-клинический опыт изучения патогенеза травматического, гемотрансфузионного, анафилактического, ожогового и других шоков свидетельствует о резком нарушении нейро-гуморальной регуляции функций организма при шоковых состояниях.

В свете представленных данных о роли серотонина в регуляции кровообращения можно предполагать, что некоторые реакции сердечно-сосудистой системы в процессе развития шоковых состояний могут быть обусловлены действием серотонина. В пользу этого свидетельствуют экспериментальные данные об изменениях содержания серотонина в тканях и органах животных при шоковых состояниях.

Рядом исследователей было установлено увеличение содержания серотонина крови при анафилактическом шоке у кроликов в первые минуты после введения разрешающей дозы антигена (Waalkes с соавторами, 1957, 1957а).

Высвобождение серотонина из тканей было отмечено также и при анафилактоидном шоке у крыс, вызывавшемся внутривенным или внутриартериальным введением яичного белка (Parrat и West, 1957). В опытах in vitro было также установлено, что реакция антиген — антитело сопровождается накоплением в плазме серотонина (Humphrey и Jaques, 1954; Moussatche и Cruz, 1952). Наряду с этим имеются данные о снижении концентрации серотонина в других тканях организма при указанных видах шока. Л. М. Ишимова с соавторами (1959), изучая динамику изменений серотонина в процессе развития анафилактического и анафилактоидного шоков у крыс, установили, что сенсибилизация животных лошадиной сывороткой сама по себе не вызывает изменений содержания серотонина в тканях животных. Наибольшие изменения его наблюдались при анафилактоидном шоке у крыс, при котором количество серото-

нина в мозговой ткани и кишечнике снижалось почти в 3—4 раза. При анафилактическом шоке наибольшее снижение серотонина наблюдалось в мозговой ткани и легочной, хотя и было менее выраженным, чем при анафилактоидном.

Анализ характера изменений серотонина крови при гематрансфузионном шоке животных показал двухфазные сдвиги его концентрации в процессе развития шока, вызванного переливанием гетерогенной крови (Н. А. Федоров и А. А. Липац, 1960). Указанные авторы исследовали содержание серотонина в крови собак до и после введения им кроличьей крови. Изменения содержания серотонина крови собак-реципиентов сопоставлялись с показателями артериального давления, дыхания, электрокардиограммой и количеством тромбоцитов в крови животных. В результате было установлено, что в первый момент после введения гетерогенной крови, т. е. в период, предшествующий падению артериального давления, у животных наблюдалось кратковременное повышение концентрации серотонина, в то время как в период наибольшего падения артериального давления количество его резко снижалось. Пониженное содержание серотонина в крови животных наблюдалось и в последующие дни после гематрансфузионного шока и восстанавливалось до исходного уровня лишь на 8—9-й день.

К моменту наиболее глубокого падения артериального давления в крови животных наблюдалось также значительное уменьшение количества тромбоцитов, которое восстанавливалось до исходного уровня вскоре после шока.

На основании сопоставления во времени гемодинамических сдвигов при шоке и изменений серотонина крови авторы пришли к выводу, что последние не играют роли в генезе гемотрансфузионного шока.

Иные результаты получили Swank с соавторами (1964), изучавшие содержание серотонина в крови собак при острой гипотензии, вызывавшейся внутривенным введением гистамина и кровопусканием. При этом указанные авторы изучали с помощью разработанного ими метода феномен аггрегации кровяных телец в сопоставлении с количеством тромбоцитов и содержанием серотонина в артериальной, венозной и портальной крови. В результате было установлено, что развитие острой

гипотензии сопровождалось увеличением концентрации серотонина крови, особенно в портальной вене, и увеличением количества тромбоцитов.

Сопоставляя эти данные с прежними наблюдениями о том, что добавление небольших доз серотонина к крови in vitro вызывает заметное увеличение аггрегации кровяных клеток, Swank с соавторами (1963) сделали предположение, что увеличение количества серотонина в крови при кровопотерях является приспособительной реакцией, направленной на замедление кровотечения и увеличение резистентности периферических сосудов.

Представленных данных недостаточно для того, чтобы делать какое-либо заключение о роли серотонина в генезе шоковых состояний, имеющих столь различное происхождение и чрезвычайно сложный механизм. Вполне возможно, что изменения серотонина в органах и тканях животных в динамике развития шока могут быть неоднотипными в зависимости от тяжести патологического процесса. Очевидно, выяснение вопроса о роли серотонина в реализации защитных реакций организма является делом будущего. Тем не менее сам факт значительных изменений концентрации серотонина в различных органах и тканях при шоке представляет интерес в связи с анализом реакции антиген — антитело на разных уровнях ее формирования.

В целом материалы данной главы свидетельствуют о несомненном участии серотонина в регуляции функций сердечно-сосудистой системы. Несмотря на противоречия в представлениях о механизмах этого участия, есть основания полагать, что нарушения нормального обмена серотонина в организме могут быть источником патологических сдвигов со стороны сердечно-сосудистой системы. В связи с этим приобретает большое значение систематическое изучение обмена серотонина в различных тканях организма при конкретных патологических процессах в динамике их развития.

ГЛАВА III

ВЛИЯНИЕ СЕРОТОНИНА НА ДВИГАТЕЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ ОРГАНИЗМА

Выяснение характера влияния серотонина на двигательную функцию организма имеет самостоятельный интерес в связи с существующим представлением об его антисудорожном действии.

Это представление послужило основанием для предположения о том, что нарушение нормального метаболизма серотонина в организме может играть ведущую роль в генезе судорожных состояний.

Заманчивость такой гипотезы при наличии возможности оказывать влияние на различные этапы обмена серотонина в организме с помощью его антагонистов, ингибиторов моноаминооксидазы, а также соответствующим подбором белкового состава пищи и другими путями послужила основанием для интенсивной экспериментальной разработки данного вопроса. Исследование его развивалось в различных направлениях, среди которых основными являются три: а) изучение влияния серотонина на спонтанную двигательную активность животных и двигательные рефлексы; б) изучение результатов взаимодействия серотонина с судорожными и антисудорожными веществами; в) изучение изменений концентрации серотонина в организме при повышенной двигательной активности животных, в частности при экспериментально вызванных судорожных состояниях.

Влияние серотонина на спонтанную двигательную активность и двигательные рефлексы животных

Feldberg и Sherwood (1954), используя метод вживления микроканюли в мозг животных, изучали действие различных веществ при введении их в боковой желудочек мозга. При этом они отметили, что серотонин в дозах 75—500 мкг/кг вызывал у кошек резкое снижение мышечного тонуса, вследствие чего животные принимали лежачее положение. Иногда у кошек наблюдался тремор мышц головы и шеи. Указанные дозы серотонина действовали на протяжении 1—1$^1/_2$ часов, в течение которых животные находились в состоянии заторможенности, вялости. Конечности сохраняли искусственно приданное им положение. Однако животные не спали. Меньшие дозы серотонина (10—75 мкг) не оказывали заметного влияния на поведение животных.

Аналогичное действие серотонина при его введении в желудочки и большую цистерну мозга кошек и собак наблюдали и другие авторы. Haley (1957) отметил депрессию двигательной активности у мышей под влиянием внутримозгового введения серотонина. Снижение двигательной активности животных наблюдалось в этих опытах даже при введении таких малых доз серотонина, которые не оказывали видимого эффекта при других способах его введения.

Имеются наблюдения, что чувствительность животных к центральному воздействию серотонина в разные фазы онтогенеза неодинакова. Так, И. В. Маркова (1962) установила, что новорожденные крысята являются более резистентными к внутричерепному введению серотонина. По мнению автора, это объясняется недоразвитием серотонинергических структур мозга.

Угнетающее действие серотонина на спонтанную двигательную активность животных разных видов описано и при других способах его введения.

Brown (1957), используя фотоэлектрический метод регистрации спонтанной активности Dews (1959), наблюдала у мышей резкое ее снижение после внутрибрюшинного введения 80—320 мг/кг серотонина. Аналогичное действие оказывал на мышей в ее опытах ипрониазид (50—80 мг/кг). Антагонист серотонина — диэтиламид лизергиновой кислоты устранял эффект обоих ве-

ществ. Снижение двигательной активности мышей под влиянием внутрибрюшинного действия серотонина и ипрониазида наблюдали также Vane с соавторами (Vane, Collier, Corne, Marley, Bradley, 1961). Эффективные дозы серотонина и ипрониазида, вызывавшие депрессию локомоции мышей, в их опытах составляли соответственно 50 мг/кг и 400 мг/кг. В то же время эти авторы наблюдали усиление спинальных рефлексов у кошек при внутривенном введении серотонина.

Более детальное исследование действия серотонина на двигательную функцию животных было проведено Bogdanski с сотрудниками (Bogdanski, Weissbach и Udenfriend, 1958). Они сопоставляли действие эндогенного серотонина, увеличивавшегося в мозгу после введения его предшественника — 5-окситриптофана, и серотонина, вводившегося животным извне. В результате многочисленных экспериментов на различных животных (собаки, кошки, кролики, белые крысы и мыши) они установили, что введение 5-окситриптофана в малых и средних дозах (20—100 мг/кг) вызывало у всех животных снижение спонтанной двигательной активности. При этом после введения вещества сначала животные были насторожены, затем они успокаивались, что сопровождалось соответствующими сдвигами со стороны вегетативных показателей. Однако, несмотря на снижение двигательной активности, животные были легко возбудимы, а кошки проявляли даже агрессивную реакцию.

Описанные изменения поведения животных сопровождались увеличением концентрации серотонина в мозговой ткани. Наиболее значительное увеличение содержания серотонина наблюдалось в хвостатом ядре, гипоталамусе и среднем мозгу.

Изменения поведения, вызванные 5-окситриптофаном, оказались очень сходными с теми, которые наблюдались при медленном внутривенном введении серотонина (10—250 мкг/кг/мин). При таком введении серотонина у собак наблюдался седативный эффект к концу 20—40 минут.

Зависимость поведения от концентрации серотонина в различных отделах мозга изучали W. Himwich и Costa (1960). Используя метод изучения регионарного метаболизма мозга, разработанный H. Himwich, и метод

разделения каротидного и вертебрального кровоснабжения мозга у собак, авторы установили возможность в хронических опытах избирательно увеличивать концентрацию серотонина в отдельных областях мозга собаки. С этой целью они производили перевязки мозговых сосудов таким образом, что кровь из внутренних сонных артерий достигала лишь передних и средних долей ипсилатерального полушария, в то время как задняя часть мозга питалась через позвоночные артерии. В результате, вводя вещество в позвоночную или сонную артерию, можно было оказывать избирательное действие на различные отделы мозга.

В целях наблюдения за эффектом действия того или иного вещества на различные структуры головного мозга ненаркотизированного животного, указанные авторы производили вживление в сосуды катетеров, которые находились там около 2 недель. Через катетеры вводили животным 5-окситриптофан (после предварительной инъекции ингибитора моноаминооксидазы — транилципромина) и при этом сравнивали эффект действия 5-окситриптофана при внутривенном введении с эффектом действия при инъекции в позвоночную и сонную артерии.

При введении 5-окситриптофана в сонную артерию наибольшее увеличение серотонина наблюдалось в хвостатом ядре и таламусе на ипсилатеральной стороне, что сопровождалось седативным эффектом, сменявшимся впоследствии повышением тонуса разгибательных мышц конечностей и общим расстройством координации движений. При внутривенном введении таких же доз 5-окситриптофана также наблюдалось повышение концентрации серотонина в хвостатом ядре, однако без видимой корреляции с поведением. При введении вещества в позвоночную артерию возрастала концентрация серотонина в области среднего мозга и варолиева моста. При этом установлена четкая корреляция между увеличением содержания серотонина в этих областях головного мозга и возрастанием агрессивных реакций, а также усилением двигательной активности.

Таким образом, увеличение концентрации серотонина в передних и каудальных областях головного мозга собаки сопровождалось различными изменениями двигательной функции.

У кроликов введение серотонина вызывает легкий седативный эффект, который иногда сменяется повышением двигательной активности.

А. Д. Ноздрачев (1959) провел сравнительное изучение действия серотонина при разных способах его введения голубям и кроликам. Введение кроликам серотонина в боковые желудочки мозга в дозе 0,7—5 мг/кг вызывало тремор жевательных мышц, расстройство дыхания, резкое снижение мышечного тонуса, сменявшееся через 20 минут — 1 час появлением судорог. Угнетение двигательной активности наблюдалось у животных даже на другой день.

Аналогичную депрессию двигательной активности тот же автор отметил у голубей при разных способах введения серотонина: внутримышечном, подкожном, интерцистернальном. Во всех случаях серотонин вызывал у птиц нарушение летательной функции, выраженное в различной степени в зависимости от дозы серотонина.

Наиболее эффективным было интерцистернальное введение серотонина: доза 0,01 мг/кг вызывала судороги и двигательные расстройства продолжительностью до 5 часов. Такая же доза серотонина при внутривенном введении вызывала угнетение реакции на внешние раздражения и тремор. При подкожном введении даже значительно большие дозы серотонина (0,05—0,1 мг/кг) почти не давали эффекта. Очень большие дозы (1 мг/кг) при подкожном введении вызывали снижение возбудимости птиц, тремор, нарушения летательной функции в течение $2^1/_2$ месяцев.

Наконец, внутримышечное введение серотонина в дозах 20—40 мг/кг вело к общему расстройству координации движений, потери ориентировки, тремору и гибели птиц через 10—20 минут.

Резюмируя данные различных авторов относительно влияния серотонина на спонтанную двигательную активность животных, можно сделать вывод, что характер этого влияния в значительной мере зависит от способа введения и дозы препарата. Наиболее эффективным является внутрижелудочковое или внутрицистернальное введение серотонина, при которых он оказывает влияние на поведение животных даже в таких дозах, которые при других способах введения не дают эффекта.

Что касается зависимости действия серотонина от его дозы, то, по-видимому, можно считать, что малые дозы серотонина снижают двигательную активность животных, в то время как большие дозы оказывают возбуждающее действие, вызывая судороги и полное расстройство координации движений. При этом иногда наблюдается двухфазный эффект действия серотонина на поведение животных. Двухфазное действие серотонина было отмечено и в отношении некоторых двигательных рефлексов.

Slater с авторами (Slater, Davis, Leary, Boyd, 1955), изучая влияние серотонина на спинномозговые рефлексы, установили, что внутриартериальное введение серотонина в дозе 0,1—1 мг ваготомированным кошкам с перерезанным спинным мозгом вызывает сначала усиление, потом торможение флексорного рефлекса. Усиление рефлекса выражалось в том, что раздражение n. tibialis электрическими стимулами, вызывавшими до введения серотонина одиночные сокращения мышцы, после его введения сопровождалось длительным ее сокращением. Антагонист серотонина — диэтиламид лизергиновой кислоты сначала увеличивал стимулирующее действие серотонина, однако по прошествии некоторого времени начинал блокировать эффект серотонина.

Оценивая результаты этих наблюдений следует отметить, что избранная авторами модель для изучения влияния серотонина на спинномозговые рефлексы является не очень удачной в связи с тем, что суммарная реакция целой мышцы в виде ее длительного сокращения или расслабления затрудняет характеристику отдельных фаз действия серотонина.

В целях более детального анализа характера влияний серотонина и его антагонистов на спинномозговые рефлексы в нашей лаборатории была избрана методика электрографической регистрации моно- и полисинаптических рефлексов, позволяющая осуществить более точный учет особенностей действия этих веществ.

Соответствующие серии исследований были проведены С. А. Скуратовой и Г. А. Романовой на ненаркотизированных кошках, с перерезанным на уровне C_{VII}—Th_I спинным мозгом. Экстензорный моносинаптический рефлекс вызывался раздражением n. tibialis или

икроножной его ветви. Полисинаптический рефлекс — раздражением n. suralis. Ответная реакция в виде электрического потенциала регистрировалась с передних корешков спинного мозга (L_{VII}, S_I сегментов).

Исследование показало, что внутривенное и внутриартериальное введение животным серотонина в дозах от 10 до 150 мкг/кг вызывало сначала резкое снижение ам-

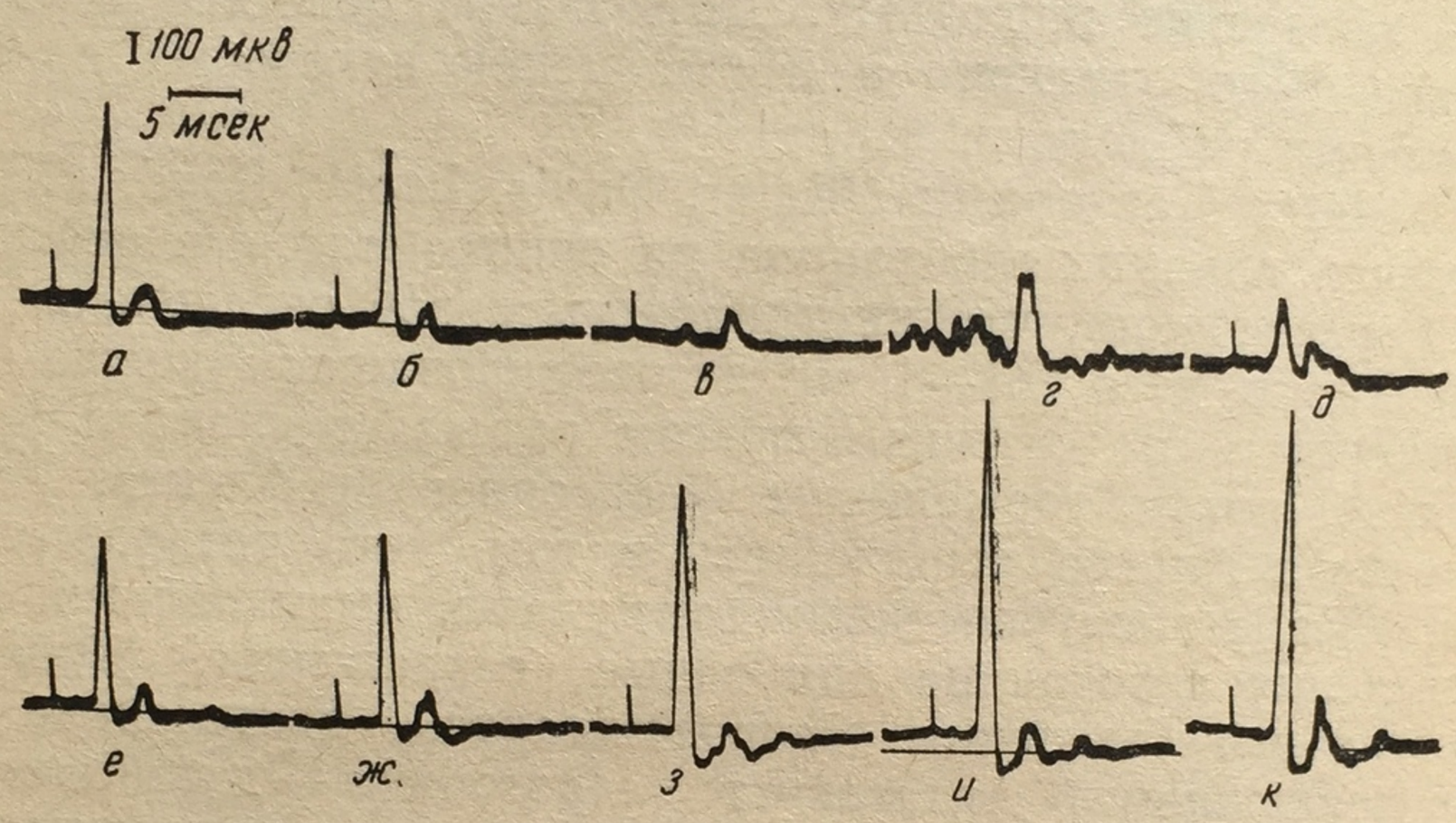


Рис. 11. Динамика наступивших под влиянием серотонина изменений амплитуды моносинаптического ответа в переднем корешке S_I спинного мозга кошки на одиночное электрическое раздражение икроножного нерва.

а — величина исходного потенциала до введения серотонина; *б, в, г, д, е, ж, з, и, к* — соответственно через 5, 10, 30 секунд, 1, 1½, 2, 20, 45 и 60 минут после введения 35 мкг/кг серотонина в локтевую вену кошки.

плитуды электрического потенциала моносинаптического рефлекса, доходившее иногда до полного его исчезновения. Это снижение было кратковременным (½—2 минуты) и сопровождалось довольно быстрым восстановлением исходной величины потенциала. В дальнейшем наблюдалось постепенное увеличение амплитуды моносинаптического ответа, которое в отдельных опытах достигало 200% по отношению к исходной амплитуде.

Фаза усиления моносинаптических рефлексов была более продолжительной и в отдельных случаях длилась от 10 минут до 1 часа, после чего величина амплитуды моносинаптического потенциала возвращалась к исход-

ной. При этом латентный период рефлексов, колебавшийся в норме от $2^1/_2$ до $3^1/_2$ мсек существенно не изменялся, даже в период наиболее сильных колебаний амплитуды потенциала (Е. А. Громова и С. А. Скуратова, 1965).

Динамика изменений моносинаптического рефлекса, наступавших под влиянием серотонина, представлена на рис. 11, иллюстрирующем опыт с внутривенным введением кошке 35 мкг/кг серотонина.

При введении больших доз серотонина (100—150 мкг/кг) снижение моносинаптических рефлексов было более выраженным. Однако длительность фазы снижения рефлексов заметно не изменялась, в то время как значительно удлинялась вторая фаза действия серотонина, проявлявшаяся в виде повышения амплитуды моносинаптического ответа.

При повторных введениях одних и тех же доз серотонина в течение одного опыта удлинялась также преимущественно вторая фаза.

Аналогичное двухфазное действие серотонина имело место и в отношении полисинаптических рефлексов, вызывавшихся раздражением ипсилатерального кожного нерва. Однако в отличие от моносинаптических рефлексов фаза снижения амплитуды электрических потенциалов полисинаптических рефлексов была менее выраженной и очень кратковременной, в связи с чем она не всегда могла быть зарегистрирована. Затем наступало резкое усиление величины электрических потенциалов полисинаптических рефлексов, но продолжительность фазы усиления этих ответов была меньшей, чем продолжительность фазы усиления моносинаптических ответов.

Динамика изменений полисинаптического рефлекса представлена на рис. 12, иллюстрирующем опыт с введением 40 мкг/кг серотонина спинальной кошке. Снижение полисинаптического рефлекса в этом опыте было незначительным, и оно быстро сменилось увеличением основного потенциала.

Обращает на себя внимание также то, что в период наибольшего повышения амплитуды полисинаптического рефлекса наблюдалось некоторое уменьшение его латентного периода и увеличение количества составляющих ответ потенциалов.

Сопоставление во времени изменений величины моно- и полисинаптических ответов позволило установить, что максимальное снижение моносинаптических потен-

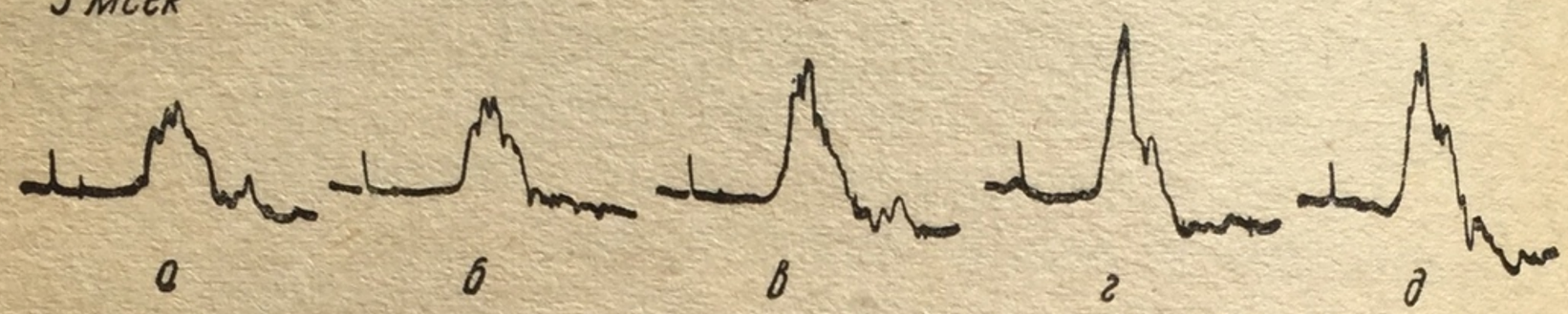


Рис. 12. Динамика наступивших под влиянием серотонина изменений величины электрического ответа полисинаптического рефлекса в переднем корешке L_{VII} спинного мозга, вызванного одиночным электрическим раздражением n. suralis.

а — величина исходного потенциала до введения серотонина; *б, в, г, д* — соответственно через 30 секунд, 1, 2 и 3 минуты после введения 40 мкг/кг серотонина в локтевую вену кошки.

циалов совпадало с фазой максимального усиления полисинаптических ответов. Соотношение этих реакций можно видеть на рис. 13, иллюстрирующем опыт с одновременной регистрацией моно- и полисинаптических ответов.

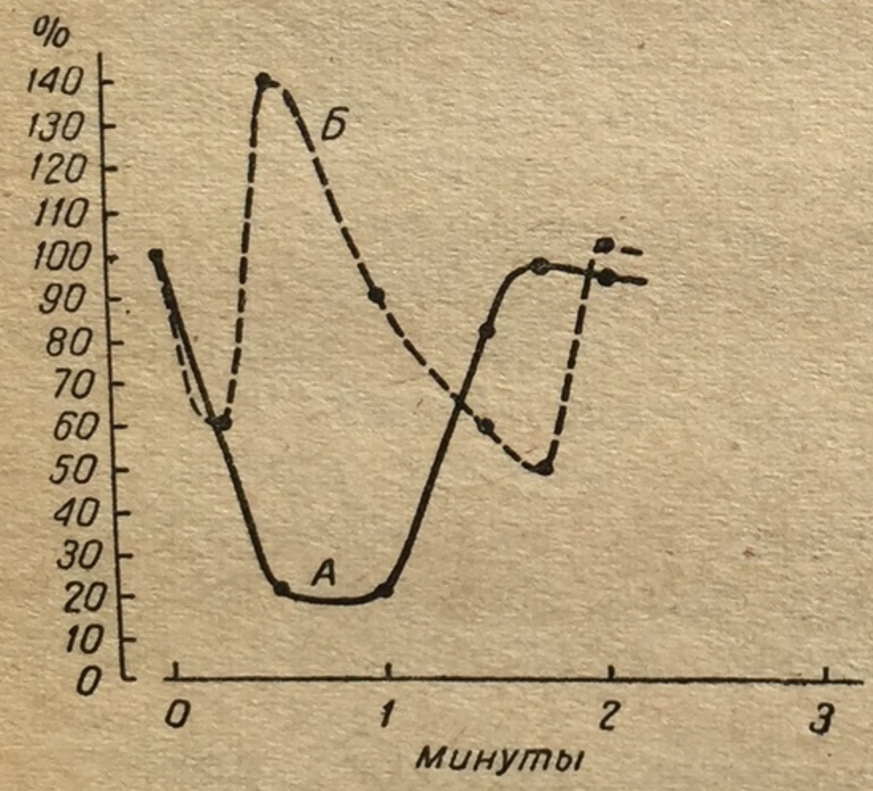


Рис. 13. Соотношение во времени изменений величины моно- и полисинаптических ответов, наступивших после внутривенного введения 100 мкг/кг серотонина.

По оси ординат — величина амплитуды ответов по отношению к исходной, взятой за 100%; по оси абсцисс — время в минутах после введения серотонина. *А* (сплошная линия) — кривая изменений моносинаптических ответов; *Б* (пунктирная линия) — кривая изменений величины полисинаптических ответов.

Особенно отчетливо это соотношение рефлексов выступало в опытах с раздражением общего ствола n. tibialis. Одиночное раздражение центрального отрезка этого нерва при определенной интенсивности вызвало в переднем корешке комбинированный ответ: вначале — моносинаптический (с характерным для него латентным периодом), за которым следовал потенциал полисинаптического рефлекса (рис. 14, *а*).

После внутривенного введения серотонина на-

блюдалось заметное снижение величины потенциала моносинаптического рефлекса, длившееся в течение $1^1/_2$ минут. В то же время отмечалось значительное увеличение полисинаптического ответа (рис. 14, *г, д*).

Таким образом, серотонин в указанных дозах вызывал вначале значительное уменьшение, потом увеличение амплитуды потенциала экстензорного моносинап-

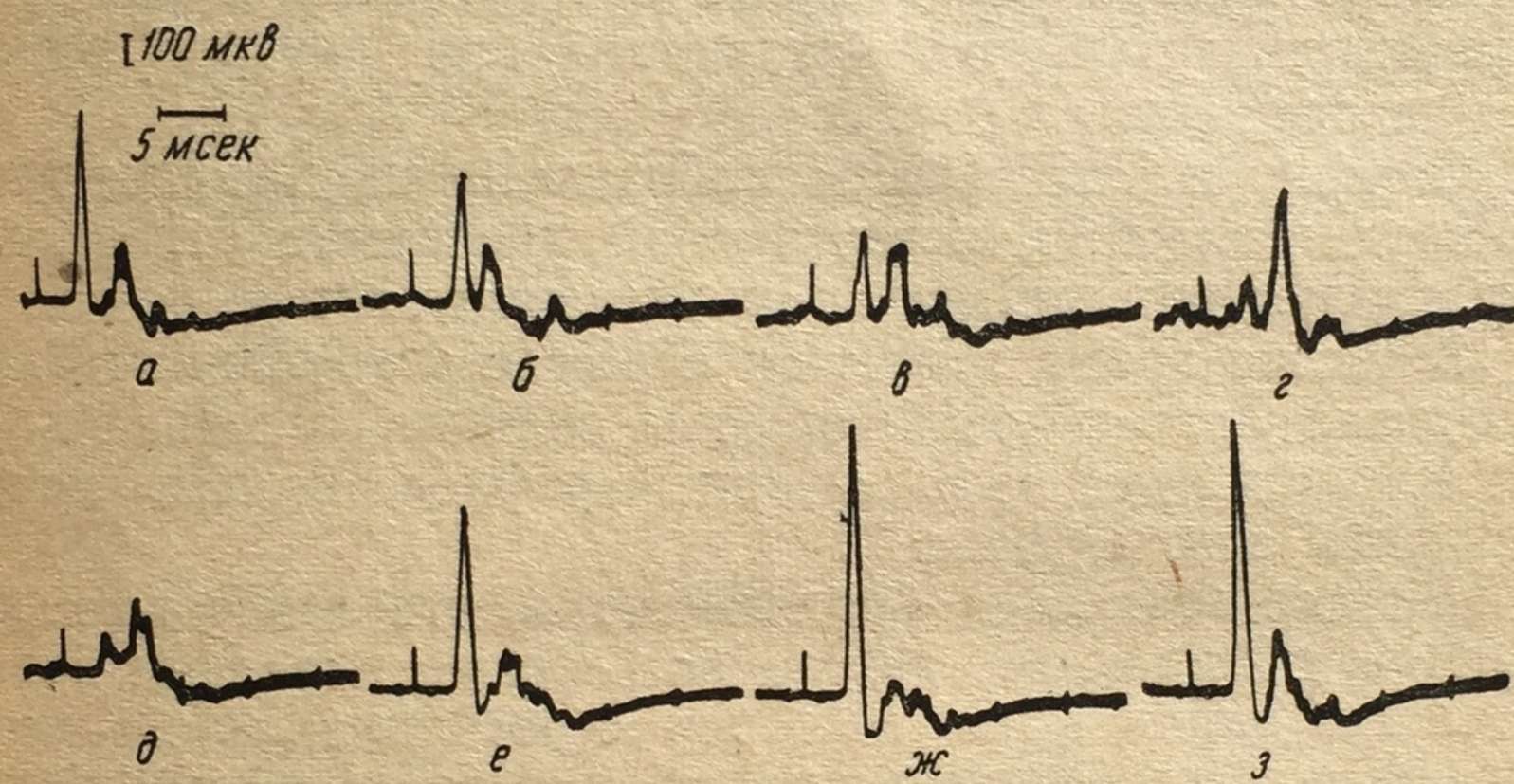


Рис. 14. Динамика наступивших под влиянием серотонина изменений величины моно- и полисинаптических ответов в переднем спинномозговом корешке LVII, вызванных раздражением общего ствола n. tibialis.

а — величина исходных моно- и полисинаптического ответов до введения серотонина; *б, в, г, д, е, ж, з* — изменения их соотношений соответственно через 5, 10, 30 секунд, 1, $1^1/_2$, 2 и 40 минут после внутривенного введения 84 мкг/кг серотонина.

тического рефлекса. Так как этот потенциал является результатом синхронизации потенциалов, отражающих возбуждение отдельных мотонейронов, то изменение его амплитуды отражает соответственно уменьшение или увеличение количества возбужденных мотонейронов. Следовательно, изменения моно- и полисинаптических потенциалов под влиянием экзогенного серотонина свидетельствуют, что это вещество оказывает значительное влияние на синаптическое возбуждение мотонейронов. Это дает основание предполагать, что эндогенный серотонин может принимать активное участие в регуляции активности мотонейронов.

В свете экспериментальных данных, свидетельствующих о двухфазном действии серотонина на двигатель-

ные реакции организма, представляет интерес изучение характера действия его антагонистов. Очевидно, что окончательный эффект их действия может быть различным в зависимости от того, по отношению к какой фазе действия серотонина проявляется их антагонизм.

Как мы уже видели, такой антагонист серотонина, как диэтиламид лизергиновой кислоты, в опытах Brown устранял влияние серотонина и ипрониазида на спонтанную двигательную активность при внутрибрюшинном их введении.

Gaddum и Vogt (1956) наблюдали аналогичное действие диэтиламида лизергиновой кислоты в отношении серотонина при центральном введении этих веществ.

В то же время в опытах Slater с сотрудниками диэтиламид лизергиновой кислоты сначала усиливал действие серотонина на флексорный рефлекс и лишь потом устранял этот эффект.

Вполне возможно предположить, что некоторые вещества, обладающие антагонистическим влиянием в отношении одной фазы действия серотонина, могут оказаться его синергистами по отношению к другой фазе его действия. Сравнительный анализ взаимодействия серотонина и некоторых его антагонистов (эрготамина, диэтиламида лизергиновой кислоты, гамма-аминомасляной кислоты), проведенный в нашей лаборатории, подтвердил это.

Оказалось, что эрготамин[1], введенный внутривенно непосредственно перед серотонином, ослаблял угнетающее влияние последнего на экстензорный моносинаптический рефлекс, но усиливал вторую фазу его действия, выражавшуюся облегчением этого рефлекса (Е. А. Громова, С. А. Скуратова, Г. А. Романова, 1966).

На рис. 15 представлено графическое изображение изменений амплитуды потенциала моносинаптического рефлекса, наблюдавшихся под влиянием внутривенного введения серотонина, эрготамина и при комбинированном их воздействии, когда серотонин вводился непосредственно после эрготамина. Исходная величина амплитуды электрического потенциала моносинаптического ответа, составляющая среднюю из 20 ответов, взята

---

[1] Дигидрированный препарат эрготамина — метансульфонат дигидроэрготамина (Прага).

за 100%. Изменения величины амплитуды потенциалов под влиянием указанных веществ вычислены в процентах по отношению к исходному уровню.

Из графика видно, что серотонин (25—70 мкг/кг) вызывал вначале падение, затем повышение амплитуды потенциала моносинаптического рефлекса (см. рис. 15, *I*).

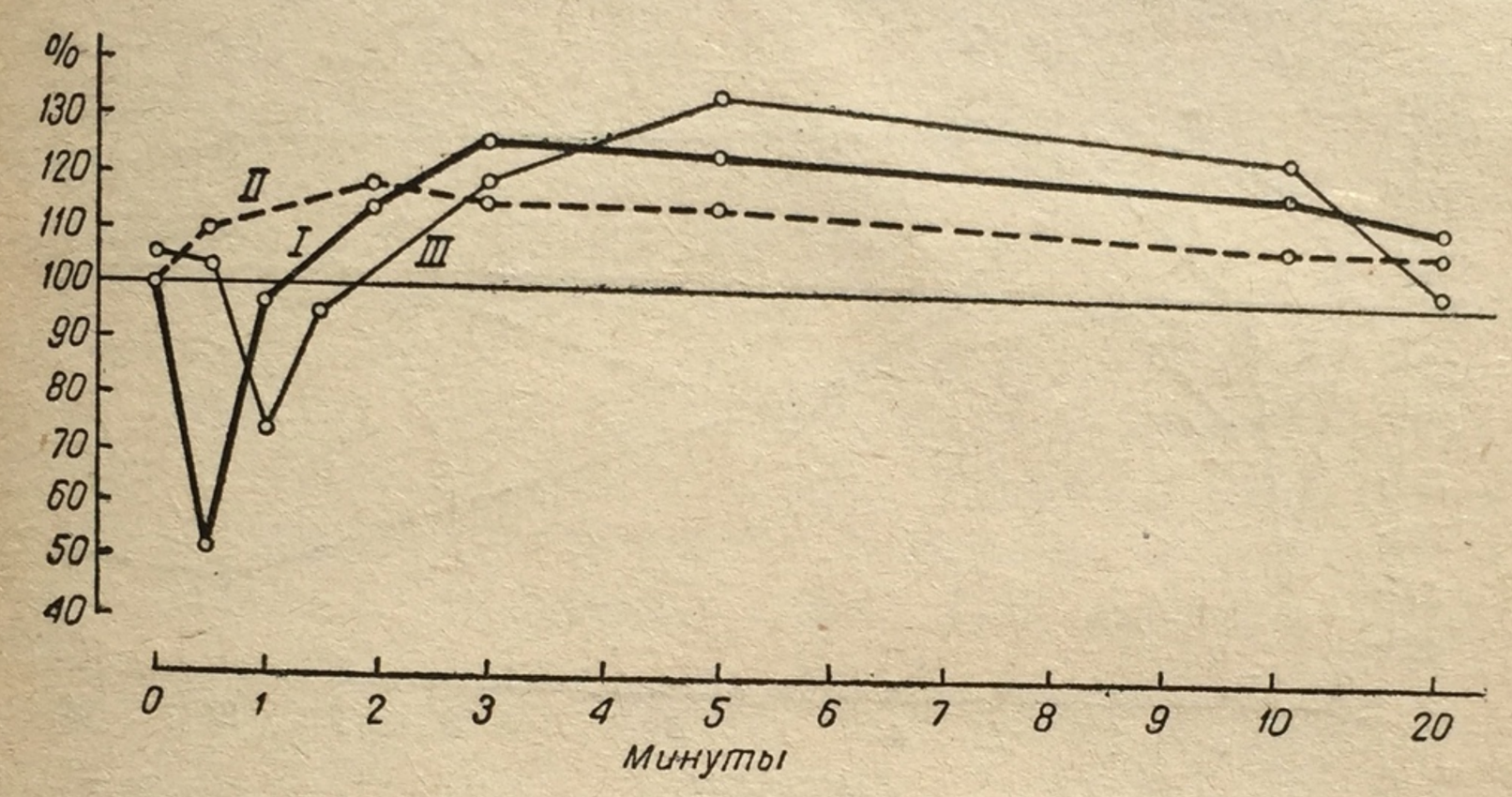


Рис. 15. Влияние предварительного введения дигидроэрготамина на эффект серотонина в отношении экстензорного моносинаптического рефлекса спинного мозга.

По оси ординат — величина амплитуды ответов в передних спинномозговых корешках L_{VII}, S_I на одиночное электрическое раздражение икроножного нерва кошки; по оси абсцисс — время (в минутах) от момента внутривенного введения веществ. *I* — изменения экстензорного моносинаптического рефлекса под влиянием серотонина (25—70 мкг/кг); *II* — изменения того же рефлекса под влиянием дигидроэрготамина (20—85 мкг/кг); *III* — изменения того же рефлекса под влиянием серотонина, введенного через 30—60 секунд после предварительной инъекции дигидроэрготамина. Кривые отражают результаты 15 опытов.

Амплитуда потенциалов снижалась под влиянием указанных доз серотонина в среднем на 48% по отношению к их исходной величине. Общая продолжительность фазы снижения потенциалов в большинстве опытов составляла 1—1½ минуты. После этого наблюдалось увеличение амплитуды потенциалов, достигавшее в среднем 26% и продолжавшееся в отдельных опытах 30—40 минут.

Введение одного эрготамина (20—85 мкг/кг) вызывало повышение амплитуды потенциалов моносинаптического рефлекса, достигавшее в среднем 18% по отношению к их исходной величине (см. рис. 15, *II*). Предварительное введение эрготамина ослабляло угнетение

рефлексов, вызывавшееся серотонином в первую фазу его действия. Максимальное снижение амплитуды моносинаптических рефлексов при действии серотонина на фоне эрготамина достигало лишь 26% по отношению к исходным величинам. Наряду с этим вторая фаза действия серотонина резко усиливалась (рис. 15, *III*). Мак-

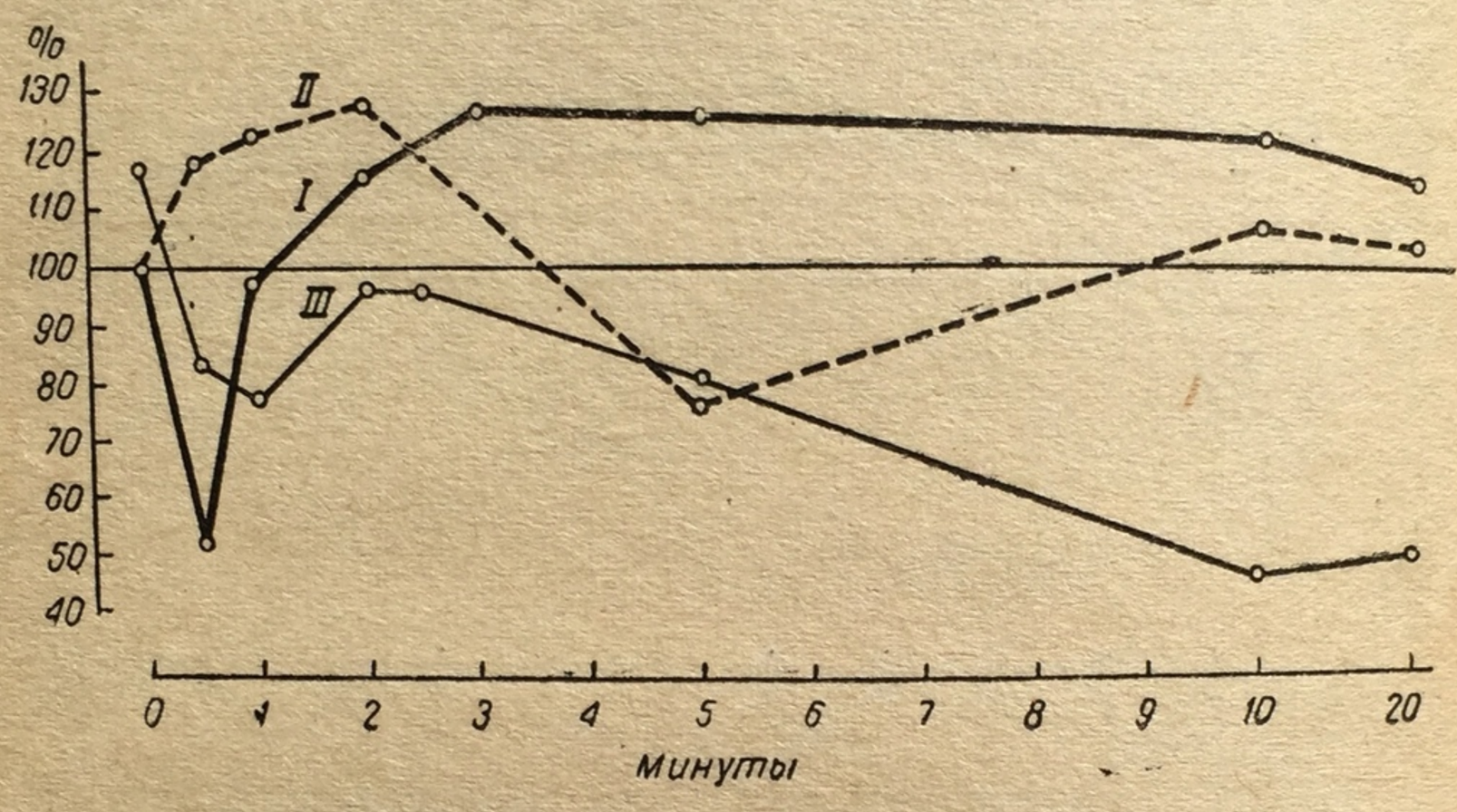


Рис. 16. Влияние предварительного введения диэтиламида лизергиновой кислоты (ДЛК) на эффект серотонина в отношении экстензорного моносинаптического рефлекса спинного мозга кошки.

Значения оси ординат и абсцисс те же, что на рис. 15. *I* — изменения экстензорного моносинаптического рефлекса под влиянием внутривенного введения серотонина (25—70 мкг/кг); *II* — изменения того же рефлекса под влиянием внутривенного введения диэтиламида лизергиновой кислоты (60—150 мкг/кг); *III* — изменения того же рефлекса под влиянием серотонина, введенного через 1—1½ минуты после предварительной инъекции диэтиламида лизергиновой кислоты. Кривые отражают результаты 10 опытов.

симальное увеличение потенциалов моносинаптического рефлекса достигало при этом в среднем 34%, т. е. в 1½ раза превышало эффект одного серотонина. Таким образом, эрготамин оказывал антагонистическое влияние по отношению к первой фазе действия серотонина, но потенцировал эффект второй фазы его действия.

Изучение антисеротониновых свойств диэтиламида лизергиновой кислоты[1] выявило иной характер его взаимодействия с серотонином.

На рис. 16 приведено графическое изображение изменений потенциалов моносинаптического рефлекса под

[1] Делизид фирмы «Sandoz». Базель, Швейцария.

влиянием серотонина, диэтиламида лизергиновой кислоты и совместного их действия.

Как видно из рис. 16, изменения под влиянием диэтиламида лизергиновой кислоты носят противоположный характер по сравнению с изменениями, обусловленными серотонином (рис. 16, *I* и *II*). В отличие от последнего диэтиламид лизергиновой кислоты (60—150 мкг/кг) вызывал вначале увеличение амплитуды потенциалов моносинаптического рефлекса, достигавшее 28%, и лишь затем его снижение в среднем на 53% по отношению к исходному уровню.

Предварительное введение диэтиламида лизергиновой кислоты почти в 2 раза ослабляло эффект первой фазы действия серотонина и нацело устраняло вторую фазу его действия (рис. 16, *III*). Таким образом диэтиламид лизергиновой кислоты оказывал антагонистический эффект в отношении обеих фаз действия серотонина.

Изучение взаимодействия серотонина с гамма-аминомасляной кислотой представляет особый интерес в связи с тем, что она также является промежуточным продуктом аминокислотного обмена организма. Антагонистическое ее действие в отношении серотонина было установлено на изолированных органах (Hobbiger, 1958). В то же время имеются указания на ее антисудорожное действие.

В связи с этим можно было ожидать, что оба эти вещества в условиях целостного организма будут обладать функционально однородным действием.

Экспериментальный анализ взаимодействия серотонина и гамма-аминомасляной кислоты по отношению к моносинаптическим рефлексам спинного мозга был проведен сотрудником нашей лаборатории Г. А. Романовой. Ею было установлено, что внутривенное введение гамма-аминомасляной кислоты [1] кошкам оказывает сходное с серотонином влияние на экстензорный моносинаптический рефлекс, но менее выраженное и более кратковременное.

Снижение амплитуды потенциалов моносинаптических рефлексов под влиянием гамма-аминомасляной кислоты (0,5—1 мг/кг) достигало в среднем 24% и

---

[1] Гамма-аминомасляная кислота фирмы «Reanal». Будапешт.

продолжалось всего лишь в течение 1 минуты. Увеличение потенциалов моносинаптических рефлексов наступало лишь через 2—5 минут и было еще менее выражено, достигая в среднем 17% по отношению к исходной величине. Предварительное введение гамма-аминомасляной кислоты перед серотонином не вызывало существенных изменений его эффекта. Однако введение гамма-аминомасляной кислоты непосредственно вслед за серотонином значительно усиливало первую фазу его действия на моносинаптические рефлексы. Амплитуда потенциалов моносинаптических рефлексов снижалась при этом в среднем на 81% по отношению к исходной величине.

Таким образом, гамма-аминомасляная кислота в условиях целостного организма не оказывала антагонистического влияния в отношении серотонина, а, наоборот, потенцировала первую фазу его действия, выражавшуюся угнетением моносинаптических рефлексов.

Хотя условия моносинаптической активации мотонейронов являются в значительной мере искусственными, вследствие устранения влияния на них с других нейронов, все же можно полагать, что установленные на этой модели закономерности относительно взаимодействия серотонина и его антагонистов играют определенную роль в механизмах их действия на двигательную функцию организма. При этом обращает на себя внимание то, что механизм антагонистического действия эрготамина и диэтиламида лизергиновой кислоты в отношении серотонина оказывается различным. В то время как диэтиламид лизергиновой кислоты оказывал антагонистическое влияние в отношении обеих фаз действия серотонина, эрготамин потенцировал облегчающее его влияние на экстензорный моносинаптический рефлекс, характерное для второй фазы действия серотонина.

Исходя из современных представлений о механизмах участия химических медиаторов (к которым относят и серотонин) в процессах синаптической передачи нервного возбуждения, можно думать, что его действие на моносинаптический рефлекс обусловлено влиянием на ионную проницаемость постсинаптической мембраны, с хеморецепторами которой он связывается. Диэтиламид лизергиновой кислоты, обладающий структурным сход-

ством с серотонином, по-видимому, блокирует эти хеморецепторы при предварительном его введении, исключая возможность соединения с ними серотонина, чем и обусловливается его антагонистическое действие в отношении обеих фаз серотонина. Что же касается эрготамина, также обладающего свойством вызывать облегчение моносинаптического рефлекса, то, по-видимому, его действие на этот рефлекс осуществляется через другие рецепторы. В связи с этим эффект совместного действия эрготамина и серотонина является результатом суммации возбуждения мотонейронов. В первую фазу действия серотонина эрготамин, повышающий возбудимость мотонейронов по отношению к афферентации, поступающей по моносинаптическим путям, соответственно уменьшал угнетающий эффект серотонина на потенциал моносинаптического рефлекса. Во вторую фазу действия серотонина, характеризовавшуюся повышением возбудимости мотонейронов, его эффект усиливался за счет аналогичного влияния эрготамина.

Таким образом, несмотря на сходство конечного антагонистического действия диэтиламида лизергиновой кислоты и эрготамина в отношении серотонина, механизм этого антагонизма для каждого из них оказывается различным.

Остается вопрос, является ли действие серотонина на двигательную функцию непосредственным или вещество оказывает влияние опосредованно через метаболизм других медиаторов.

М. М. Громаковская, изучая влияние различных биологически активных веществ на деятельность нервно-мышечного аппарата, установила стимулирующее действие серотонина на его функцию. Вызывая предварительное утомление мышцы путем раздражения периферического конца седалищного нерва лягушки с разрушенным спинным мозгом, она установила, что внутривенное введение серотонина обусловливает усиление мышечных сокращений, в то время как субокципитальное его введение не оказывает такого эффекта.

Усиление сокращений мышцы под влиянием серотонина было более выраженным при одновременном введении ацетилхолина или эзерина, на основании чего автор сделал предположение, что усиление работы мышцы является результатом сложного взаимодействия се-

ротонина, ацетилхолина и реагирующего субстрата в мионевральных синапсах (М. М. Громаковская, 1961, 1962).

Суммируя представленные в этом разделе данные, можно с несомненностью сделать вывод, что серотонин оказывает активное воздействие на двигательную функцию организма. Однако пока еще нельзя с точностью судить о том, на какие звенья рефлекторной дуги он действует.

Хотя данные отдельных авторов и свидетельствуют о том, что серотонин оказывает свое влияние как на нервно-мышечный синапс, так и на синапсы мотонейронов спинного мозга, характер этих влияний еще недостаточно изучен, для того чтобы можно было сделать заключение о роли эндогенного серотонина в механизмах двигательных реакций организма.

В то же время дальнейшее изучение этих вопросов представляет большой интерес, так как выявление роли серотонина в двигательной функции организма может дать новое направление представлениям о патогенезе ряда заболеваний, сопровождающихся расстройствами двигательных актов.

Взаимодействие серотонина с судорожными и антисудорожными веществами

Уже в первоначальных исследованиях биологической активности серотонина было отмечено, что он потенцирует действие некоторых наркотиков (Shore с соавторами, 1955; Brown, 1957; Fastier с соавторами, 1957).

Brown (1957), изучая влияние серотонина на продолжительность сна у белых мышей, вызванного гексеналом, установила, что предварительное введение животным серотонина (5—20 мг/кг внутрибрюшинно) вдвое увеличивало продолжительность сна.

Аналогичное влияние на гексеналовый сон оказывал также ипрониазид. Однако потенцирующее действие этих веществ имело различные механизмы, о чем свидетельствовал тот факт, что введение диэтиламида лизергиновой кислоты в дозах, не вызывавших стимуляцию активности животных, устраняло потенцирующее действие серотонина, но не оказало такого влияния на потенцирующий эффект ипрониазида.

Серотонин и ипрониазид оказывали действие и при внутривенном их введении мышам, пробуждавшимся от гексеналового сна. Оба вещества при этом снова вызывали сон, хотя введение их в тех же дозах без гексенала не давало такого эффекта.

На синергическое действие серотонина с наркотиками барбитурового ряда указывают также исследования Cahn с соавторами (1956, 1958). Изучая взаимодействие серотонина с рядом наркотиков (кемитал, пентотал, нембутал и мебубарбитал) на животных различных видов, авторы наблюдали пролонгирование действия этих наркотиков под влиянием серотонина. Однако Cahn с соавторами не считают это потенциацией, так как, используя подпороговые дозы барбитуратов, они не наблюдали у крыс потенцирования их эффекта серотонином. Поэтому они называют серотонино-барбитуровый наркоз пролонгированным, но не потенцированным. Легкое потенцирующее действие серотонина они отметили лишь в отношении нембутала у кроликов.

Теми же авторами было обнаружено антиконвульсивное действие серотонина, которое проявлялось в том, что предварительное его введение мышам уменьшало судороги, вызывавшиеся кардиазолом, стрихнином, пикротоксином, и увеличивало продолжительность жизни животных. При этом систематическое введение серотонина в течение нескольких дней оказывалось более эффективным, чем однократное его применение перед введением указанных веществ судорожного действия.

Повышение порога судорожного действия кардиазола (метразола) под влиянием эндогенного серотонина наблюдал также Kobinger (1958). В его опытах резерпин снижал порог тонических судорог на кардиазол, в то время как введение резерпина в сочетании с ипрониазидом повышало их порог. Сам ипрониазид не оказывал такого влияния. Введение предшественника серотонина — 5-окситриптофана вызывало лишь незначительное увеличение порога тонических судорог кардиазола. Когда же животные получали 5-окситриптофан на фоне предварительного введения ипрониазида, наблюдалось резкое повышение порога.

Антиконвульсивное действие серотонина отмечали также Laborit с соавторами (1957) на мышах, помещавшихся в условия высокого давления кислорода.

В плане изучения механизмов антисудорожного влияния серотонина представляет интерес изучение его содержания в мозгу животных в период депрессивного действия наркотических и антиконвульсивных средств. В этом направлении была проведена серия исследований Bonnycastle с сотрудниками (1956, 1957). Исследования этих авторов показали, что систематическое введение крысам ряда антиконвульсивных веществ и наркотиков сопровождалось значительным увеличением содержания серотонина в мозгу. При этом в других органах и крови заметных изменений концентрации серотонина по сравнению с контрольными животными не отмечалось. Это дало основание предполагать, что депрессивное действие указанных веществ обусловливается накоплением серотонина в структурах мозга. Повышение содержания серотонина в мозгу животных наблюдалось при действии депрессантов различного химического строения, таких, как хлоралгидрат, этиловый спирт, уретан, люминал, диэтиловый эфир, хлоралоза, барбитураты, дилантин и др. При этом наибольшее повышение концентрации серотонина в мозгу животных после введения этих веществ наблюдалось в различные сроки. Так, например, при введении пентобарбитала (50 мг/кг) наибольшая концентрация серотонина в мозгу отмечалась уже через 5 минут, в то время как под влиянием фенобарбитала максимум повышения содержания серотонина в мозгу наблюдался через 2 часа.

Сопоставление динамики изменений концентрации серотонина в мозгу животных с наблюдениями за двигательной их активностью, снижавшейся в разные сроки, в зависимости от дозировок и свойств исследованных веществ позволило установить параллелизм между интенсивностью фармакологического действия этих веществ и уровнем серотонина мозга. При этом в ряде случаев можно было отметить, что депрессия двигательной активности наступала раньше, чем повышение концентрации серотонина в мозгу животных (Anderson и Bonnycastle, 1960.

Последнее наблюдение дает основание сделать вывод, что не повышение серотонина мозга является причиной депрессии, а скорее, наоборот, увеличение концентрации серотонина в мозгу животных является вторичным эффектом состояния депрессии.

В пользу такого предположения свидетельствует тот факт, что не всегда повышенное содержание серотонина в мозгу животных сопровождается депрессией двигательной активности. Так, например, ингибиторы моноаминооксидазы, увеличивая концентрацию серотонина в мозгу, оказывают стимулирующее действие на центральную нервную систему и двигательную активность животных. Эти наблюдения могут быть объяснены, если сделать предположение, что концентрация серотонина при действии указанных веществ повышается в неоднородных структурах мозга. С этой точки зрения весьма перспективным является изучение изменений концентрации серотонина в отдельных областях мозга под влиянием веществ различного фармакологического действия.

Полученные в этом направлении данные показали, что даже при сходном депрессивном эффекте ряда наркотических веществ у животных наблюдаются различные изменения распределения серотонина в головном мозгу. Оказалось, что при эфирном наркозе содержание серотонина увеличивается главным образом в мозговом стволе и в коре головного мозга, в то время как тиопенталовый и гексеналовый наркоз вызывает преимущественное увеличение серотонина в мозговом стволе, промежуточном мозгу и подкорковых узлах (П. Л. Пригун, 1964). По-видимому, не во всех случаях действие наркотиков сопровождается повышением концентрации серотонина в тканях мозга. Sloan с соавторами (1963) установили, что систематическое введение крысам морфина не оказывает какого-либо влияния на содержание серотонина (так же как и катехоламинов) в мозгу животных.

Подытоживая приведенные выше данные, очевидно, можно сделать вывод, что серотонин обладает антиконвульсивным действием. Механизм же этого действия остается пока неясным. Наблюдения, свидетельствующие о накоплении серотонина в мозгу животных при сниженной двигательной активности, не дают ответа на вопрос, что является первичным: увеличение концентрации серотонина или состояние депрессии. Очевидно, что тотальное определение серотонина в тканях мозга является слишком грубым, для того чтобы сделать определенный вывод в этом отношении.

Более перспективным является изучение изменений концентраций серотонина в отдельных структурах мозга, связанных с двигательной функцией организма.

Изменения концентрации серотонина в организме животных при повышенной двигательной активности

Исходя из представления об антисудорожном действии серотонина, естественно предположить, что повышенная двигательная активность животных может сопровождаться изменениями содержания серотонина в их тканях и органах. С целью выявления этой зависимости исследователями использовались различные способы повышения двигательной активности: раздражение электрическим током, а также фармакологические и бактериальные вещества, вызывающие судороги.

Angelucci (1956), перфузируя раствором Рингера спинной мозг лягушки, наблюдал, что раздражение кожи задних конечностей электрическим током вызывало появление в перфузате серотонина наряду с ацетилхолином и субстанцией Р.

Рядом исследователей отмечалось увеличение содержания серотонина в мозгу животных при судорогах, вызывавшихся раздражением электрическим током. Наряду с этим Paasonen и Vogt (1956) наблюдали снижение концентрации серотонина в мозгу животных при повышении двигательной активности, вызывавшейся воздействием амфетамина.

В нашей лаборатории изучалась динамика изменений серотонина крови у кроликов со столбнячной интоксикацией.

Экспериментальный столбняк является удобной моделью для изучения различных сторон генеза судорожных состояний. При соответствующем подборе дозы токсина можно получить заболевание столбняком, растянутое во времени с воспроизведением всех его стадий: инкубационного периода, местного столбняка одной из конечностей с длительным тоническим сокращением мышц этой конечности, генерализованный столбняк, характеризующийся общими тоническими и клоническими судорогами. Кроме того, в период местного столбняка у животных можно спровоцировать приступы генерализованных судорог, что создает возможность для сравни-

тельного анализа изменений концентрации серотонина в крови животных до судорог и сразу после их приступа.

Соответствующие опыты были проведены нашим сотрудником А. А. Прессман.

Концентрация серотонина в крови животных определялась методом биологического тестирования на изолированной ободочной кишке крысы, описанным Dalgliesh с соавторами.

Изучение содержания серотонина в крови подопытных животных производилось до введения столбнячного токсина, в инкубационном периоде заболевания, на стадии раннего местного столбняка конечности, подвергшейся воздействию токсина, и в разные стадии генерализации процесса. Исследование показало, что в ходе заболевания животных столбняком количество серотонина в крови значительно изменялось. В начале появления местного столбняка наблюдалось некоторое его увеличение, после чего по мере генерализации патологического процесса, выражавшегося в появлении длительных тонических судорог, на фоне которых спонтанно возникали приступы клонических судорог, наступало прогрессивное снижение концентрации серотонина в крови животных.

Несмотря на то что концентрация серотонина в крови нормальных кроликов до введения им токсина значительно колебалась, что, по-видимому, зависело от особенности кормов в разные сезоны года, общая динамика изменений его содержания в процессе заболевания была у большинства животных однотипной, как это видно из табл. 5.

Как показывает табл. 5, у большинства животных (у 13 из 16) после появления симптомов местного столбняка наблюдалось значительное снижение серотонина крови, которое становилось наиболее выраженным на фоне общего столбняка. В стадии общего столбняка концентрация серотонина крови падала в среднем до 37,5% по отношению к исходному уровню.

В тех случаях, когда у животных не развивалось общих явлений столбняка и заболевание ограничивалось местным процессом, заканчивавшимся выздоровлением, изменения содержания серотонина носили другой характер. У таких животных наблюдалось лишь кратко-

Таблица 5

Динамика изменений содержания серотонина в крови кроликов при столбнячной интоксикации со смертельным исходом

№ кролика	Содержание серотонина в крови, мкг/мл[1]					Содержание серотонина в крови кроликов при общем столбняке, выраженное в % к исходному уровню
	Ф	И	М	$М^{+}_{+}$	О	
119	0,34	0,18	0,15	0,35	0,31	91,1
92	0,35	0,24	0,31	0,40	0,37	105,7
23	0,50	0,65	0,20	0,44	0,30	60,0
27	0,40	0,40	0,45	2,81	0,45	112,5
31	0,44	0,50	5,00	0,50	0,30	68,1
18	0,50	1,75	1,40	1,10	0,50	100
3	1,25	—	2,90	1,17	0,30	24,0
167	1,47	0,43	2,38	0,44	0,50	34,0
2366	1,77	1,82	0,20	0,18	0,11	6,2
5	1,90	1,20	2,94	1,77	1,40	73,6
184	2,20	0,16	1,65	1,50	0,30	13,6
4	2,50	—	4,00	0,25	0,13	5,2
1	2,75	5,50	2,00	0,25	0,12	4,3
2	3,08	1,14	2,40	1,06	1,79	58,1
274	3,50	2,90	3,41	7,50	1,32	37,7
45	4,70	3,40	—	4,20	2,30	48,9
Среднее	1,73	1,44	1,95	1,49	0,66	37,5

[1] Условные обозначения в этой таблице и следующей:
Ф — «фоновое» содержание серотонина у кроликов до введения токсина;
И — инкубационный период заболевания;
М — местный столбняк левой задней конечности;
$М^{+}_{+}$ — начало генерализации столбняка;
О — общий столбняк.

временное снижение концентрации серотонина, сменявшееся в дальнейшем значительным ее повышением (табл. 6). Иногда концентрация серотонина даже превышала исходный уровень. Выздоровление животных сопровождалось восстановлением исходного уровня серотонина.

В нескольких опытах на животных с местным столбняком были проведены наблюдения за изменениями концентрации серотонина в крови до и после приступа клонических судорог. С этой целью у кроликов вызывали временную генерализацию столбняка по способу, описанному С. И. Франкштейном и В. С. Лившицем (1949).

Животных укладывали на бок, соответствующий пораженной конечности, таким образом, чтобы наибольшая часть поверхности туловища соприкасалась с полом. Этот прием вызывал приступ общих клонических судорог, резкую экстензорную ригидность всех четырех конечностей и опистотонус, после чего животные вскакивали и принимали сидячую позу.

Таблица 6

Динамика изменений содержания серотонина в крови кроликов при столбняке, закончившемся выздоровлением

№ кролика	Содержание серотонина в крови, мкг/мл[1]				
	Ф	И	$М_1$	$М_{++}$	$М_2$
595	0,50	1,25	5,00	2,0	1,14
593	0,50	0,40	5,00	1,14	0,50
61	2,34	1,78	2,60	2,37	3,65
9	0,35	0,14	0,23	0,34	0,70
7	3,72	0,50	0,46	4,77	1,25
6	5,00	5,00	2,75	3,68	5,00
Среднее	2,06	1,51	4,0	2,38	2,04

[1] $М_1$ — местный столбняк в период развития заболевания.
$М_2$ — местный столбняк в период обратного развития заболевания.
Остальные обозначения те же, что в табл. 5.

Анализ концентрации серотонина до и после описанного приступа позволил установить значительное его снижение в крови животных после судорожного приступа. Результаты этих наблюдений представлены в табл. 7.

Таким образом, развитие у кроликов длительных тонических судорог, так же как и короткие приступы клонико-тонических судорог, сопровождалось значительным снижением серотонина крови, и, наоборот, выздоровлению животных от столбняка сопутствовало восстановление уровня серотонина до исходной физиологической нормы.

Оставляя в стороне вопрос о значении нарушений обмена серотонина в патогенезе столбняка, что является предметом самостоятельного изучения, можно сде-

лать вывод о наличии несомненной корреляции между развитием судорог при этом заболевании и содержанием серотонина в крови животных.

Таблица 7

Снижение концентрации серотонина в крови после приступа судорог у кроликов со столбнячной интоксикацией

№ кролика	Содержание серотонина в крови, мкг/мл		Содержание серотонина в крови кроликов после приступа судорог, выраженное в % к исходному уровню до судорог
	до судорог	после судорог	
593	3,07	0,45	14,6
595	0,42	0,28	66,6
23	0,44	0,34	77,2
31	5,0	0,50	10,0
27	0,42	0,34	80,9
92	0,44	0,37	84,0

В целом материал, представленный в данной главе, трудно поддается обобщению.

С одной стороны, имеются данные, свидетельствующие об угнетающем влиянии серотонина на двигательную функцию. К ним относятся: снижение спонтанной двигательной активности под влиянием серотонина и 5-окситриптофана, потенцирование серотонином действия наркотиков, антиконвульсивное действие серотонина, увеличение серотонина в мозгу животных при воздействии наркотиков и антиконвульсивных веществ. С этими данными согласуются результаты наших исследований, показавших снижение моно- и полисинаптических рефлексов под влиянием серотонина и уменьшение концентрации серотонина в крови животных при столбнячной интоксикации в период нарастания тонических и тетанических судорог.

Исходя из представления об антисудорожном действии серотонина, можно понять и разнонаправленные изменения его концентрации в крови кроликов при генерализованном столбняке со смертельным исходом и при локальных формах заболевания. В тех случаях, когда концентрация серотонина у животных прогрессивно уменьшалась, судорожные явления нарастали, и, наоборот, в тех случаях, когда при местном столбняке снижение

концентрации серотонина было незначительным или даже увеличивалось, животные выздоравливали.

С другой стороны, имеются факты, противоречащие представлению об антисудорожном действии серотонина. К ним относятся: повышенная двигательная активность и судороги при введении животным больших доз серотонина и 5-окситриптофана, увеличение концентрации серотонина в тканях организма при экспериментально вызванном повышении двигательной активности животных и судорогах.

Возможно, что противоречия в данных различных авторов обусловлены методическими особенностями опытов. Большое значение при их проведении и оценке имеет различие в дозах серотонина, применявшихся в исследованиях отдельных экспериментаторов. Очевидно, что дозы серотонина, близкие к физиологическим его концентрациям в организме, оказывают преимущественно седативный эффект, в то время как более высокие дозы серотонина могут вызывать усиление двигательной активности и нарушение двигательной функции. Это свойство серотонина вызывать противоположно направленные реакции в зависимости от дозировок дает основание предполагать, что дефицит или избыток эндогенного серотонина в организме может явиться причиной нарушений двигательной функции.

ГЛАВА IV

РОЛЬ СЕРОТОНИНА В ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Рядом исследователей было высказано предположение, что серотонин является медиатором нервного возбуждения. Эта концепция получила наибольшее развитие в работах американских исследователей Brodie и Shore (1957), которые на основании анализа ряда экспериментальных данных выдвинули гипотезу о том, что серотонин является медиатором нервного возбуждения в парасимпатических центрах головного мозга и других подкорковых структурах. Анализируя механизм действия ряда психотропных веществ (резерпина, хлорпромазина, мескалина, диэтиламида лизергиновой кислоты и др.), Brodie и Shore пришли к заключению, что серотонинергические структуры головного мозга находятся в антагонистических взаимоотношениях с адренергическими его образованиями в отношении влияния на кору головного мозга.

Представление о медиаторной функции серотонина базируется на ряде экспериментальных данных. Главными из них являются: характер распределения серотонина в структурах головного мозга, большие его концентрации в синаптических окончаниях некоторых систем нейронов, появление серотонина в сердечных ганглиях моллюсков и в симпатических ганглиях позвоночных животных при раздражении преганглионарных волокон, появление серотонина в спинном мозгу при длительном рефлекторном возбуждении животных, повы-

шение концентрации серотонина в оттекающей от мозга крови при длительных раздражениях некоторых черепномозговых нервов, высокая чувствительность ряда структур головного мозга к воздействию экзогенного серотонина.

Распределение серотонина в головном мозгу животных и человека

Анализ особенностей распределения серотонина в головном мозгу животных и человека показал неравномерную его концентрацию в различных структурах.

Несмотря на различия методов количественного определения серотонина в тканях головного мозга, данные, полученные в этом отношении отдельными исследователями, в значительной мере оказались совпадающими.

Twarog и Page (1953) методом биологического тестирования (на изолированном сердце моллюска Venus mercenaria и на ретракторной мышце Mytilus edulis) изучали содержание серотонина в крови, мозгу, периферических нервах и других органах различных животных (собаки, белые крысы, кролики) и человека. При этом они установили, что концентрация серотонина в целом мозгу находилась в пределах от 0,1 до 0,36 мкг/г свежей ткани. Однако в разных отделах мозга содержание его значительно варьировало. Наименьшее содержание серотонина наблюдалось в коре головного мозга (0,09—0,19 мкг/г) и наибольшее — в среднем мозгу и мозжечке (0,06—0,22 мкг/г). В нервах (блуждающий, седалищный, бедренный) концентрация серотонина была значительно меньшей (0,09—0,002 мкг/г).

Amin, Grawford и Gaddum (1954), пользуясь методом биологического определения серотонина на изолированной матке крысы, провели систематическое исследование распределения серотонина в мозгу собак. Сопоставив результаты своих наблюдений с данными Vogt (1954), изучавшей концентрацию норадреналина в различных отделах мозга собаки, они обнаружили некоторый параллелизм в распределении этих веществ (табл. 8).

Как видно из табл. 8, наибольшие концентрации серотонина были обнаружены в гипоталамусе (0,28 мкг/г),

area postrema (0,21 мкг/г) и среднем мозгу (0,20 мкг/г). В областях с преимущественным содержанием миелиновых волокон серотонин не обнаружен. В спинном мозгу он был найден лишь в сером веществе.

Таблица 8

Сравнительные данные концентрации серотонина и норадреналина в головном мозгу собак[1]

Ткань	Серотонин, нг/г	Норадреналин, нг/г
Гипоталамус	280	1 030
Area postrema	215	1 040
Средний мозг	205	370
Ядра Голля и Бурдаха	170	110
Четверохолмие	130	130
Дно IV желудочка	98	270
Серое вещество спинного мозга	82	160
Медиальный таламус	67	240
Обонятельные луковицы	48	50
Гиппокамп	45	50
Поле коры головного мозга 4	21	180
Поля коры головного мозга 28 и 51	16	120
Поле коры головного мозга 17	0	40
Хвостатое ядро	0	60
Мозолистое тело	0	80
Пирамиды	0	60
Белое вещество мозга	0	50
Зрительный нерв	0	20
Передние корешки	0	60
Задние корешки	0	10
Мозжечок	0	70

[1] Концентрация веществ выражена в нанограммах ($1\ нг = 1 \cdot 10^{-9}$ г).

Используя тот же метод определения серотонина в тканях мозга, Garven (1956) установил аналогичное распределение серотонина в мозгу кроликов. Наибольшая концентрация серотонина у этих животных была обнаружена в гипоталамусе (0,39 мкг/г) и в среднем мозгу (0,31 мкг/г).

Особый интерес представляют наблюдения Udenfriend с соавторами (Udenfriend, Bogdanski и Weissbach, 1957), которые установили зависимость между концентрацией серотонина и активностью ферментов, участ-

вующих в его образовании и распаде,— 5-окситриптофандекарбоксилазы и моноаминооксидазы — в различных отделах головного мозга собаки. Данные этих авторов представлены в табл. 9, взятой из их работы.

Таблица 9

Содержание серотонина и ферментов, участвующих в его обмене, в головном мозгу собаки [1]

Область мозга	Серотонин, мкг/г ткани	5-окситриптофандекарбоксилаза	Моноаминооксидаза
Хвостатое ядро	1,0	306	702
Гипоталамус	1,6	117	1 660
Средний мозг	1,0	98	1 254
Район перегородки	1,5	109	1 145
Зрительный бугор	0,5	38	940
Продолговатый мозг	0,6	32	977
Мост	0,3	28	822
Оптический тракт	0	7	768
Мозжечок	0,07	9	930
Кора головного мозга	0,17	7	843

[1] Активность ферментов выражена в микрограммах серотонина, образовавшегося или разрушавшегося одним граммом ткани мозга за один час.

Из табл. 9 видно, что области мозга, наиболее богатые серотонином, содержали и большее количество 5-окситриптофандекарбоксилазы. Аналогичная зависимость отмечена и в отношении моноаминооксидазы, но она менее определенная.

Несколько иное соотношение содержания серотонина и 5-окситриптофандекарбоксилазы наблюдали в головном мозгу собаки и быка Gaddum и Giarman (1956). Определяя активность 5-окситриптофандекарбоксилазы в гомогенатах мозга указанных животных и сопоставив эти данные с результатами предыдущего исследования в отношении распределения серотонина, авторы обнаружили, что области мозга с наибольшей концентрацией серотонина (гипоталамус, area postrema) содержали меньшее количество энзима и наоборот.

Распределение серотонина в мозгу человека мало изучено. В этом отношении имеются лишь единичные

данные, касающиеся людей, умерших от разных причин.

Costa и Aprison (1958), определяя концентрацию серотонина методом Garven (на изолированной эстрогенизированной матке крысы), изучили характер распреде-

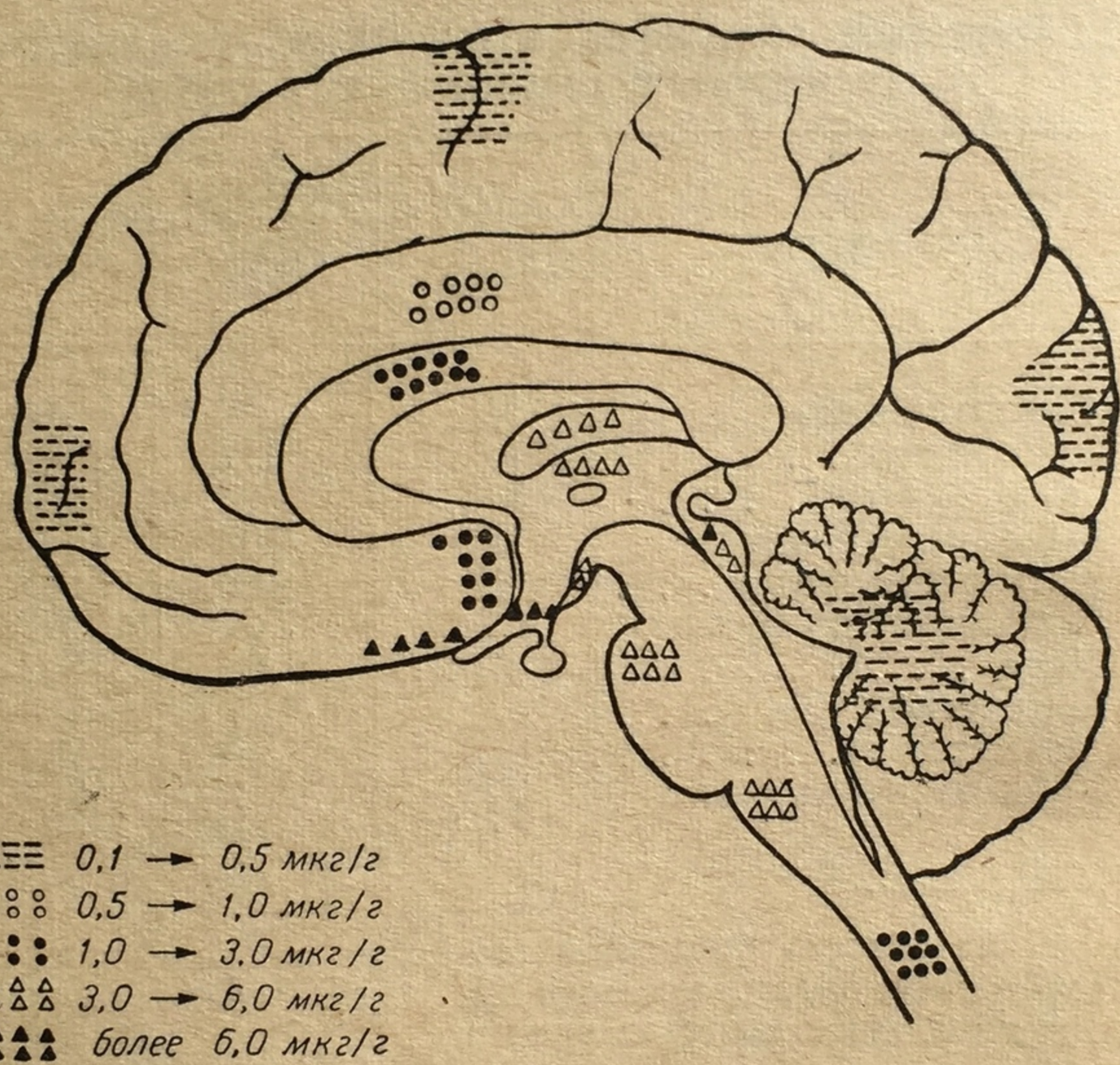


Рис. 17. Распределение серотонина в головном мозгу человека.

1 — лобная и затылочная области коры головного мозга, мозжечок; *2* — сингулярная извилина коры головного мозга; *3* — подмозолистая извилина коры головного мозга; шейная область спинного мозга, мозолистое тело; *4* — продолговатый мозг, заднее двухолмие, варолиев мост, мамиллярные тела, таламус, свод; *5* — передняя перфорированная субстанция, гипоталамус, переднее двухолмие (Costa и Aprison, 1958).

ления серотонина в мозгу 6 умерших психически больных. Наивысшие концентрации серотонина были ими найдены в substantia nigra (1,96—1,11 мкг/г), гипоталамусе (1,53—0,32 мкг/г) и area postrema (0,81—0,42 мкг/г). Общая схема распределения серотонина представлена на рис. 17, взятом из работы этих авторов. Следует отметить, что концентрация серотонина в одних и тех же областях мозга значительно варьировала у различных индивидуумов.

Полученные этими авторами данные не дают основания для заключений о нормальных физиологических концентрациях серотонина мозга у людей, так как во всех 6 случаях умершие были при жизни психически больны, некоторые из них предварительно лечились резерпином, что могло существенным образом изменить концентрацию серотонина в мозговой ткани. Возможно, что этим же объясняются различия в данных указанных авторов и Bertler (1961), изучавшего распределение серотонина в мозгу 4 больных, умерших от другого рода заболеваний (инфаркт миокарда, диабет, рак и сердечная недостаточность). Обнаруженные им концентрации серотонина в головном мозгу были более низкими. Наибольшую концентрацию серотонина он наблюдал в области дна IV желудочка мозга (0,50 мкг/г), гипоталамусе (0,30—0,48 мкг/г), таламусе (0,24—0,22 мкг/г) и хвостатом ядре (0,27 мкг/г). Наименьшее количество серотонина обнаруживалось в коре головного мозга (0,04—0,06 мкг/г).

Как уже было указано выше, концентрация серотонина в головном мозгу может быть значительно увеличена воздействием на отдельные этапы его метаболизма. Udenfriend с соавторами (1957) показали, что предварительное введение животным ингибиторов моноаминооксидазы (ипрониазида) и предшественника серотонина — 5-окситриптофана резко увеличивает содержание серотонина в мозгу животных. Так, установленная ими средняя концентрация серотонина в коре головного мозга животных составляла 0,2 мкг/г и гипоталамусе 1,5 мкг/г. После предварительного введения ипрониазида и 5-окситриптофана содержание серотонина в коре мозга достигло 2,4 мкг/г и гипоталамусе 13,3 мкг/г, т. е. увеличилось почти в 10 раз. При этом авторы отмечают, что у животных с высокими концентрациями серотонина мозга наблюдались выраженные центральные нарушения, возбуждение, нарушение координации движений, временная слепота, утрата рефлексов, тахикардия, тремор, слюнотечение.

Значительное увеличение содержания серотонина в головном мозгу у белых крыс наблюдали также Green с соавторами (1962) при систематическом ежедневном кормлении животных ипрониазидом (50—100 мг/кг по 2 раза в день в течение 3—10 дней). Однако изменений

двигательной активности животных при этом они не отметили.

Анализ литературных данных, полученных отдельными исследователями, показывает, что у животных разных видов имеется некоторое различие в концентрации серотонина в мозгу. Однако схема его распределения в мозгу различных животных имеет общие закономерности, что видно из табл. 10, в которой обобщены данные различных авторов.

Таблица 10

Регионарное распределение серотонина в мозгу собаки, кошки и кролика (Erspamer, 1961)

	Содержание серотонина, мкг/г свежей ткани		
	собака	кошка	кролик
Ствол мозга	0,75	0,79	0,45–0,57
Продолговатый мозг	0,55—0,62	0,55—1,2	0,63
Area postrema	0,26	—	—
Дно IV желудочка	0,23	—	—
Варолиев мост	0,38–0,42	0,33—0,7	—
Ретикулярная формация моста	—	0,89	—
Мозжечок	0,07—0,01	0,27—0,30	0,12—0,03
Средний мозг	0,97	1,23—1,7	0,83—0,31
Ретикулярная формация среднего мозга	—	2,6	—
Нижнее двухолмие	—	0,76	—
Зрительный бугор	0,57—0,65	0,43—1,1	—
Гипоталамус	1,75–0,37	1,78—2,5	0,39
Обонятельные доли	0,38—0,35; 0,08	—	—
Интраламинарные и медиальные ядра	—	0,56	—
Извилины мозга	0,17	0,24	—
Белое вещество головного мозга	0,07–0,13; 0,02	0,13	—
Серое вещество коры	0,34—0,27	0,68	—
Миндалевидный комплекс	2,1; 0,49	1,6	—
Хвостатое ядро	0,72; 0,27	1,6	—
Пириформенная область коры	0,94; 0,33	1,4	—
Слуховая область коры	—	0,41	—
Сингулярная область коры	—	0,41	—
Центральное серое вещество	—	1,6	—
Гипнотическая зона Гесса	—	1,8	—
Гиппокамп	0,64—0,26	—	—
Септальная область	1,5; 0,46	2,0	—
Симпатические ганглии	0	—	—
Posterior pituitary	0	—	—

Из табл. 10 видно, что наибольшая концентрация серотонина у всех перечисленных животных имеет место в гипоталамусе, среднем мозгу и продолговатом.

В целях более углубленного анализа функции серотонина в синаптических связях центральных нейронов рядом исследователей производилось изучение субклеточного распределения серотонина в различных тканях и органах.

Используя метод фракционного ультрацентрифугирования, они установили, что наибольшая часть серотонина мозга (до 63%) находится в митохондриях клеток (Walaszek и Abood, 1959; Whittaker, 1959; Green и Sawyer, 1962; Kataoka, 1962). В этом заключается своеобразие субклеточного распределения серотонина в клетках головного мозга. В клетках других тканей, например в мукозе, серотонин находится преимущественно в виде запасных гранул (Baker, 1959).

Сопоставление содержания серотонина в отдельных фракциях, полученных из мозговой ткани, показало, что количество серотонина во фракциях, содержащих митохондрии, больше, чем во фракциях, включающих синаптические везикулы (Kataoka, 1962).

Приведенные данные по субклеточному распределению серотонина несомненно представляют большой интерес в связи с анализом его функции в деятельности нейронов. Однако метод фракционного ультрацентрифугирования не дает возможности точно выяснить локализацию серотонина в различных структурах мозга.

В этом отношении более перспективными являются гистохимические методы, позволяющие дифференцировать серотонинергические системы мозга. Среди них обращает на себя внимание флюоресцентный метод выявления серотонинергических структур мозга, разработанный группой скандинавских исследователей (Falck, Carlsson, Hillarp, Dahlström, Fuxe, 1962—1964).

Falck с сотрудниками (Falck, 1962; Falck с соавторами, 1962) разработали высокочувствительный метод выявления моноаминов в клетках и проводящих путях центральной нервной системы. Этот метод основан на свойстве моноаминов при соответствующей обработке нервной ткани формальдегидом флюоресцировать.

Пользуясь флюоресцентной микроскопией, авторы наблюдали высокую концентрацию моноаминов в си-

наптических окончаниях, принадлежащих к специальной системе моноаминергических нейронов (Carlsson, Falck и Hillarp, 1962; Carlsson, Falck, Fuxe и Hillarp, 1964; Dahlström и Fuxe, 1964). В дальнейшем те же исследователи установили, что среди моноаминергических структур различаются два типа нейронов. Изучая с помощью флюоресцентного метода локализацию моноаминов в мозговом стволе крыс, морских свинок и кроликов, авторы показали, что одни нейроны флюоресцируют зеленым свечением, другие — желтоватым. Путем применения фармакологических веществ, оказывающих влияние на обмен катехоламинов и серотонина (ингибиторы моноаминооксидазы, резерпин, 5-окситриптофан, тирозин и др.), Dahlström и Fuxe установили, что зеленые тона флюоресценции являются специфичными для катехоламинов мозга, в то время как более слабая флюоресценция светло-желтого оттенка характерна для серотонина.

Пользуясь этими показателями, авторы отметили особенности локализации в мозговом стволе серотонинергических нейронов и нейронов, содержащих катехоламины.

Серотонинергические элементы преобладали в медиальной части мозгового ствола, катехоламиновые — в латеральных его структурах. На основании наблюдений авторы пришли к выводу, что основными передатчиками нервного возбуждения в синаптических структурах мозга являются допамин, норадреналин и серотонин.

Приведенные выше экспериментальные данные по анализу характера распределения серотонина в головном мозгу животных и человека свидетельствуют о наличии в нем серотонинергических структур. Наибольшая концентрация серотонина наблюдается в гипоталамусе, среднем мозгу, ядрах миндалевидного комплекса и хвостатом ядре, что позволяет предполагать за ним определенную роль в функциональной деятельности этих образований мозга.

Преимущественная локализация серотонина в митохондриях нервных клеток и их синаптических везикулах указывает на то, что это вещество принимает активное участие во внутриклеточном обмене этих клеток и их синаптических взаимоотношениях.

Образование серотонина при возбуждении различных ганглионарных структур

Одним из доказательств медиаторной функции серотонина являются наблюдения, показавшие появление серотонина в возбудимых системах при раздражении соответствующих нервов.

Welsh (1954, 1957) одним из первых высказал предположение о медиаторной функции серотонина у беспозвоночных животных. Изучая механизм стимулирующего действия экстракардиальных нервов на сердце моллюска Venus mercenaria, он обнаружил, что при возбуждении сердечного ганглия в нем образуется серотонин в количестве, превышающем в 4 раза количество ацетилхолина. При этом удалось установить, что диэтиламид лизергиновой кислоты, устранявший эффект серотонина на сердце, блокировал также стимулирующее действие раздражения преганглионарных волокон на сердце. На основании этих наблюдений был сделан вывод, что серотонин являтся эффекторной субстанцией, вырабатываемой клетками ганглия при его возбуждении.

Образование серотонина в спинном мозгу при усилении рефлекторной деятельности наблюдал Angelucci в описанных выше опытах на лягушках с перфузией спинного мозга.

На связь процесса возбуждения нервных клеток с высвобождением серотонина в структурах головного мозга указывают исследования Benetato с соавторами (1961). В условиях перфузии «изолированной» головы собаки они определяли концентрацию адреналина, норадреналина, ацетилхолина и серотонина в оттекающем от головы перфузате. При этом авторы установили, что раздражение центрального отрезка перерезанного блуждающего нерва электрическим током (0,5—5 в, 60 гц) сопровождалось повышением концентрации этих веществ, высвобождавшихся при возбуждении вегетативных центров мозга. Представляет интерес, что после предварительного введения животным резерпина указанное раздражение блуждающего нерва переставало сопровождаться выделением в перфузат серотонина и норадреналина, в то время как выделение ацетилхолина продолжалось. И, наоборот, высвобождение серотонина продол-

жалось после введения животным тубокурарина, тогда как выделение других медиаторов прекращалось. Атропин сохранял реакцию высвобождения ацетилхолина и серотонина, но устранял высвобождение норадреналина.

В нашей лаборатории проведены исследования по выявлению серотонинергических структур в области промежуточного мозга. С этой целью Н. Л. Векшиной были поставлены опыты на кроликах с вживленными в головной мозг электродами, локализация которых по окончании опытов контролировалась гистологически. Изучались изменения содержания серотонина в центральной и периферической крови[1] под влиянием длительных раздражений различных областей гипоталамуса.

Операция вживления в мозг электродов осуществлялась под уретановым наркозом с использованием стереотаксической техники за 7—10 дней до начала основных опытов. Для раздражения гипоталамуса использовались биполярные электроды толщиной 80 микрон с межэлектродным расстоянием 0,5 мм. Опыты с раздражением гипоталамуса проводились на ненаркотизированных животных, у которых брались пробы крови из вены уха и из наружной яремной вены до и после раздражения гипоталамуса.

Раздражение гипоталамуса наносилось ритмическими импульсами электрического тока (60—90 гц, продолжительность импульса 1—2 мсек). Напряжение тока подбиралось таким образом, чтобы вызывалась реакция со стороны электроэнцефалограммы и вегетативных показателей (частота дыхания и сокращений сердца). Величина такого «порогового» напряжения тока в отдельных опытах колебалась от 1,5 до 5 в. Общая продолжительность раздражения составляла 30 минут, в течение которых отдельные серии раздражений длительностью 20—30 секунд наносились с перерывами в 2 минуты.

Серотонин крови определялся биологически на изолированной ободочной кишке белой крысы по методу Dalglish с соавторами. Результаты исследования, проведенного на 36 кроликах, показали, что исходное со-

---

[1] «Центральной» обозначена кровь, оттекавшая от мозга, пробы которой брались из наружной яремной вены. «Периферической»— кровь, бравшаяся из краевой вены уха.

держание серотонина в крови ненаркотизированных кроликов составляет в среднем 4,6 мкг/мл.

Раздражение гипоталамуса электрическим током сопровождалось изменениями концентрации серотонина в крови, характер которых был различным при раздражении отдельных структур гипоталамуса.

Раздражение вентромедиальной, медиально-преоптической, передней и супрамамиллярной областей гипоталамуса сопровождалось увеличением концентрации серотонина в оттекающей от мозга крови. В этих опытах концентрация серотонина в среднем возрастала в полтора раза по сравнению с исходным уровнем.

Раздражения заднелатеральной области гипоталамуса, а также мамиллярных тел сопровождалось снижением концентрации серотонина в центральной крови, доходившим в среднем до 70% от исходного его уровня.

В контрольных опытах с раздражением других структур на уровне промежуточного мозга (оптический тракт, хвостатое ядро, внутренняя капсула, передняя комиссура) содержание серотонина в оттекающей от мозга крови или не изменялось, или несколько уменьшалось.

Изменения содержания серотонина в периферической крови животных при раздражении указанных выше областей гипоталамуса и других структур промежуточного мозга были неоднозначными и не совпадали с характером его изменений в центральной крови. Это дает основание утверждать, что изменения концентрации серотонина в центральной крови при раздражении структур мозга не связаны с его продукцией в энтерохромаффинных клетках.

Специальная серия опытов была проведена на 10 кроликах, получавших предварительно в течение четырех дней резерпин (рауседил[1] 0,4 мг/кг внутримышечно). У этих животных к моменту опыта с раздражением гипоталамуса серотонин в крови не обнаруживался. Раздражение преоптической и супрамамиллярной областей гипоталамуса и его вентромедиального ядра (т. е. тех структур гипоталамуса, раздражение которых обычно сопровождалось увеличением концентрации серотонина

---

[1] Препарат рауселил, химический завод «Гедеон Рихтер», Венгрия.

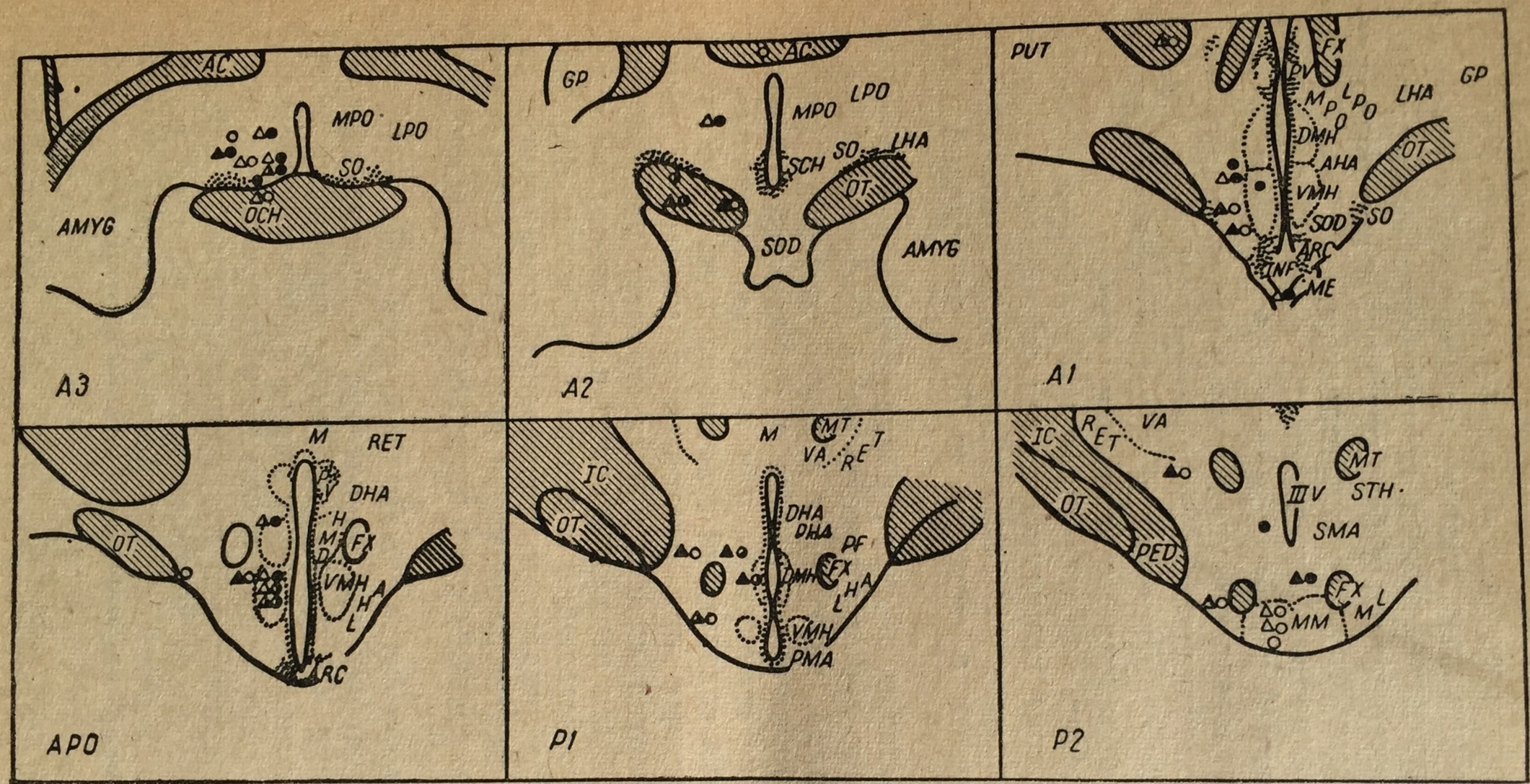


Рис. 18. Изменения концентрации серотонина в центральной и периферической крови кроликов при раздражении различных областей промежуточного мозга.

A_3—P_2 — схемы поперечных срезов гипоталамической области мозга, по координатам Сойера с соавторами. Зачерненными кружочками обозначено увеличение серотонина в центральной крови, треугольниками — в периферической крови. Светлыми кружочками и треугольниками уменьшение серотонина — соответственно в центральной и периферической крови. Зачерненными наполовину кружочками и треугольниками — отсутствие изменений концентрации серотонина в центральной и периферической крови.

в цен
его
кров
Р
ставл
ных
авто
несен
опыта
серот
рис.
от м
наблю
средн
преим
са с
рых
нина

Пр
явлен
ний
функ
ральн
следо
щина
механ
разли
польз
тельн
Ра
щим
электр
Поэто
мя пр
за ме
структ
этих
исполь
вития

в центральной крови) у этих животных не вызвало его появления ни в центральной, ни в периферической крови.

Результаты всех опытов отражены на рис. 18, представляющем собой схематическое изображение поперечных срезов гипоталамуса кролика из атласа Sawyer с соавторами (1954). Условными обозначениями на них нанесены точки, раздражение которых сопровождалось в опытах соответствующими изменениями концентрации серотонина в центральной и периферической крови. На рис. 18 видно, что увеличение серотонина в оттекающей от мозга крови (обозначенное черными кружочками) наблюдается в основном при раздражении передних и средних отделов гипоталамуса. Это свидетельствует о преимущественной связи данных областей гипоталамуса с серотонинергическими структурами, наличие которых проявляется повышенным высвобождением серотонина в кровь при их возбуждении.

Влияние серотонина на спонтанную электрическую активность головного мозга

Предположение о медиаторной функции серотонина явилось стимулом к исследованию характера его влияний на течение нейрофизиологических процессов и на функциональное состояние различных структур центральной нервной системы. Значительное число этих исследований было посвящено изучению влияния серотонина на кору головного мозга. Изучение характера и механизмов этого влияния осуществлялось с помощью различных методов, среди которых прежде всего использовался электроэнцефалографический анализ деятельности мозга.

Развитие этих исследований шло параллельно с общим развитием электрофизиологии и представлений об электрогенезе возбудимых элементов нервной ткани. Поэтому многие из этих исследований в настоящее время представляются малоубедительными в плане анализа механизма действия серотонина на те или иные структуры мозга. Тем не менее изложение результатов этих исследований является целесообразным в целях использования предшествующего опыта в процессе развития дальнейших изысканий, направленных на более

углубленный анализ функции серотонина в деятельности нервной системы.

В первоначальных исследованиях различных авторов изучалось влияние серотонина на спонтанную электрическую активность головного мозга животных при различных способах его введения (Rothballer, 1957; Pierre, 1957; Mantegazzini, 1957; М. Д. Машковский и Л. Ф. Рощина, 1962; Domer и Longo, 1962; Р. Ю. Ильюченок и Л. А. Назаров, 1962, и др.). Полученные при этом данные оказались в значительной мере противоречивыми.

Rothballer (1957), изучавший в сравнительном аспекте действие различных стимулирующих веществ на электрическую активность мозга и артериальное давление, показал, что серотонин в дозах 50—30 мкг/кг, введенный интракаротидно ненаркотизированным кошкам с поврежденной мезэнцефалической ретикулярной формацией, вызывал двухфазные изменения электроэнцефалограммы. Вначале у животных имела место кратковременная реакция активации, после чего наступали изменения, характерные для сна. При больших дозах серотонина наблюдалась вторичная реакция активации. При этом со стороны уровня артериального давления вначале наблюдалось незначительное повышение, сменявшееся затем длительным его снижением.

Двухфазное действие серотонина на электрическую активность мозга и поведение животных наблюдали также Monnier с сотрудниками (Gangloff и Monnier, 1957; Monnier и Tissot, 1958; Monnier, 1960).

Внутривенное введение серотонина ненаркотизированным кроликам (0,1—1 мг/кг) вызывало в их опытах вначале успокоение животных, сопровождавшееся появлением на электроэнцефалограмме веретен и гипервозбудимостью медиальной таламической системы, общей продолжительностью 15—30 минут. В дальнейшем эта фаза сменялась синдромом активации электроэнцефалограммы, сопровождавшейся снижением возбудимости ретикулярной формации и медиального таламуса, длительностью до 2 часов. На протяжении всего этого периода животные хотя и находились в бодрствующем состоянии, но не отвечали на звуковое раздражение. Свои наблюдения авторы истолковывают в свете представлений об антагонизме медиоталамической си-

стемы и ретикулярной формации. При этом они не связывают активирующий эффект серотонина с ретикулярной формацией, указывая на то, что десинхронизация электроэнцефалограммы под влиянием серотонина сохранялась также и на препарате «cerveau isolé».

Замедление ритмов корковой электрической активности, сопровождавшееся повышением амплитуды потенциалов, под влиянием серотонина наблюдал Pierre (1957), отметивший значительную продолжительность центрального эффекта серотонина. В его опытах дозы серотонина 50—125 мкг/кг оказывали действие в течение часа и более. Автор отмечает, что, несмотря на то что электроэнцефалограмма животных была характерна для сна, состояние их оставалось бодрствующим.

Более детальное изучение характера влияния серотонина на электрическую активность мозга было произведено в исследованиях Mantegazzini (1957). В опытах на препарате «encéphale isolé» курарезированной кошки с перерезанным тройничным нервом он установил, что интракаротидное введение серотонина (0,25—1 мкг) вызывало через 3—12 секунд четкую десинхронизацию электрической активности мозга. В целях изучения механизмов этой десинхронизации автор провел аналогичные опыты с ацетилхолином и сравнил характер действия нембутала, хлоразолы, атропина на электроэнцефалографический эффект серотонина и ацетилхолина, используя экстероцептивные раздражения. Кроме того, в плане изучения роли сосудистой рецепции в центральном действии серотонина и ацетилхолина Mantegazzini производил денервацию каротидных синусов. В результате он установил, что нембутал, хлоралоза и атропин блокировали реакцию десинхронизации электроэнцефалограммы, вызывавшуюся звуковым раздражением, введением серотонина и ацетилхолина, в то время как денервация каротидных синусов не оказывала влияния на энцефалографический эффект этих веществ. Не оказывала влияния на этот эффект также и перерезка мозгового ствола выше продолговатого мозга. В то же время препонтическая перерезка мозга, проходившая дорсально сзади нижнего двухолмия и вентрально на уровне верхней границы моста, устраняла эффект десинхронизации, вызывавшийся серотонином и ацетилхолином. На основании этих наблюдений Man-

tegazzini сделал заключение, что серотонин и ацетилхолин оказывают действие на мостовую активирующую ретикулярную формацию и являются неэффективными в отношении ретикулярной формации, расположенной выше варолиева моста.

В более поздних исследованиях Glässer, Mantegazzini (1960) установили, что предшественник серотонина — 5-окситриптофан вызывает противоположный эффект — синхронизацию электрической активности мозга. На основании этого авторы сделали предположение, что экзогенный серотонин и эндогенный могут оказывать не однородное влияние на функциональное состояние различных структур головного мозга.

Иной характер влияния серотонина на электрическую активность мозга обнаружили М. Д. Машковский и Л. Ф. Рощина (1962). Они сравнивали действие серотонина и его деривата 5-метокситриптамина (мексамина).

Авторы изучали эффект действия обоих веществ как на кураризированных кошках, так и на кроликах с вживленными в головной мозг электродами в условиях хронических опытов. Регистрируя электрическую активность различных областей коры головного мозга, мезэнцефалической ретикулярной формации, зрительного бугра и переднего двухолмия, они наряду с наблюдениями за изменениями спонтанной электрической активности изучали наступавшие под влиянием указанных веществ изменения реакции усвоения на свет и реакции «пробуждения» в ответ на раздражение седалищного нерва. При этом внутривенное введение серотонина в дозах 1—2 мг/кг вызывало продолжительное (до $2^1/_2$ часов) замедление ритмов потенциалов на электроэнцефалограмме животных, сопровождавшееся значительным повышением порогов раздражения седалищного нерва, вызывавшего реакцию «пробуждения», и нарушением усвоения ритмов световых мельканий.

Трудно объяснить причины различных результатов, полученных этими авторами и Mantegazzini. Очевидно, они заключаются в особенностях методических условий эксперимента.

Одним из таких условий является резкое отличие дозировок вводившегося серотонина. Однако прямого

количественного сравнения этих доз проводить нельзя, так как в одном случае использовалось интракаротидное, а в другом — внутривенное введение препарата. В последнем случае неизвестно, какое количество серотонина достигало мозга, в связи с тем что он плохо проходит через гемато-энцефалический барьер и быстро адсорбируется кровяными пластинками. Кроме того, внутривенное введение серотонина может сопровождаться дополнительными рефлекторными влияниями с рецепторных зон сосудистого русла. В связи с этим представляют большой интерес исследования Costa с соавторами (1960). Они сопоставляли характер электроэнцефограмм кроликов с нормальным и повышенным содержанием серотонина и норадреналина в мозгу животных, у которых вызывали увеличение концентрации этих веществ путем предварительного введения их предшественников (5-окситриптофана, 5-метилтриптофана, диоксифенилаланина), а также ингибиторов моноаминоксидазы.

В результате удалось установить, что интракаротидное введение 5-окситриптофана сопровождается двухфазными изменениями электроэнцефалограммы: вначале синхронизацией, затем десинхронизацией электрических потенциалов. При этом увеличение концентрации серотонина наблюдалось главным образом в среднем мозгу, на основании чего авторы высказали предположение, что серотонин действует непосредственно на область ретикулярной формации среднего мозга.

К иному заключению пришли Domer и Longo (1962), изучавшие влияние 5-окситриптофана и серотонина на электрическую активность мозга кроликов в других методических условиях. Они вводили указанные вещества внутривенно со скоростью 5 мг/мин до тех пор, пока наступала гибель животных, наблюдая за изменениями электроэнцефалограммы и артериального давления. В этих условиях уменьшение вольтажа электроэнцефалограммы наблюдалось тогда, когда доза введенного серотонина достигала 30 мг/кг, что сопровождалось также снижением артериального давления. Последнее обстоятельство дало авторам основание считать, что электроэнцефалографический эффект серотонина является вторичным, обусловленным падением кровяного давления.

Детальное изучение механизмов действия серотонина на электрическую активность коры головного мозга было проведено в исследовании Р. Ю. Ильюченка с сотрудниками. Используя метод введения серотонина в желудочки мозга кроликов и кошек с вживленными в головной мозг электродами, они показали, что серотонин оказывает очень длительный электроэнцефалографический эффект. Вначале в электрической активности коры головного мозга, неспецифических ядрах таламуса и мезэнцефалической ретикулярной формации наблюдались изменения, характерные для реакции активации. Потом происходило восстановление исходного фона электроэнцефалограммы, иногда с преобладанием медленных волн, после чего наступала снова активация электроэнцефалограммы, продолжавшаяся в течение нескольких часов.

Близкие к этому изменения электроэнцефалограмм вызывало внутривенное введение 5-окситриптофана, который легче проходит через гемато-энцефалический барьер (Р. Ю. Ильюченок, Л. А. Назаров, В. Ф. Дьяченко, 1962). Анализируя природу реакции активации мозговых структур, вызывавшейся серотонином, указанные авторы установили, что аминазин не оказывал существенного влияния на активирующий эффект серотонина, в то время как центральные холинолитики (амизил, метамизил, бензацин, атропин) блокировали этот эффект.

На основании этих данных авторы высказали предположение о наличии в ретикулярной формации ствола мозга специфических химически чувствительных к серотонину нервных элементов. При этом Р. Ю. Ильюченок подчеркивает особенность активирующего действия серотонина, которая заключается в том, что активирующее его действие развивается медленно (в отличие от действия холино- и адреномиметических веществ) и чередуется с приступами медленных волн на протяжении длительного времени (Р. Ю. Ильюченок и Л. А. Назаров, 1962).

Использовав различные уровни перерезок мозга, эти авторы отметили, что наибольшая продолжительность и выраженность активирующего эффекта серотонина наблюдается при среднемостовых и более каудально расположенных сечениях мозгового ствола. При «cerveau

isole» этот эффект оказывается слабо выраженным, а при еще более ростральных сечениях полностью исчезает.

На основании этих данных в сопоставлении с результатами фармакологического анализа авторы пришли к заключению, что активирующий эффект серотонина обусловлен возбуждением серотонинреактивных систем ретикулярной формации каудальной части среднего мозга и моста. При этом они считают, что блокирующее действие центральных холинолитиков на корковый эффект серотонина осуществляется на более высоком уровне, в области холинореактивных систем самой коры головного мозга. Отмечая большую продолжительность центрального действия серотонина, Р. Ю. Ильюченок с соавторами высказывают предположение, что серотонин может участвовать в перестройке уровня активности центральной нервной системы на длительные промежутки времени (Р. Ю. Ильюченок, Л. А. Назаров, 1963; Р. Ю. Ильюченок, 1963).

Таким образом, несмотря на различие в методических условиях в опытах Mantegazzini и Р. Ю. Ильюченка (интракаротидное и внутрижелудочковое введение серотонина, способы перерезки мозга), оба автора приходят к близким выводам относительно локализации серотонинреактивных структур головного мозга.

Что же касается характера его влияний на электроэнцефалограмму, то по этому вопросу имеются большие противоречия в наблюдениях отдельных исследователей.

Как мы видели, большинство из них отмечает фазовый и длительный характер действия серотонина на электрическую активность мозга. Однако последовательность отдельных фаз, по данным разных авторов, не является одинаковой. В то время как Rothballer (1957) отметил вначале активирующий эффект серотонина и лишь затем появление на электроэнцефалограмме медленных волн, М. Д. Машковский и Л. Ф. Рощина наблюдали замедление ритмов потенциалов электроэнцефалограммы, длившееся долгое время.

Большинство авторов отмечали при введении серотонина вначале появление медленных волн, а затем длительную десинхронизацию электрической активности мозга. По-видимому, такое различие в экспериментальных данных отдельных исследователей находит объяс-

нение в своеобразии методических условий экспериментов (способы введения и дозы серотонина, наркоз, перерезки мозга и др.).

В целях избежания указанных методических осложнений нам представлялось целесообразным исследовать изменение электрической активности мозга под влиянием серотонина у ненаркотизированных животных с интактным мозгом.

Соответствующие опыты были осуществлены К. Н. Ткаченко на ненаркотизированных кроликах с вживленными в головной мозг электродами в условиях одновременной регистрации электроэнцефалограммы, электрокардиограммы и дыхания на ленту многоканального полифизиографа. Исследование показало, что внутривенное введение животным 1—2 мг/кг серотонина вызывало многофазные изменения.

При замедленной инъекции серотонина вначале на электроэнцефалограмме наблюдалась кратковременная реакция активации. Она имеет у ненаркотизированных кроликов характерное электрографическое выражение: «упорядочивание» ритма потенциалов или «ритм напряжения» в затылочных областях коры головного мозга и десинхронизация электрической активности в моторных ее областях (П. К. Анохин, 1959; А. И. Шумилина, 1959; Л. А. Новикова и Д. А. Фарбер, 1959).

Появление описанной реакции активации несколько предшествовало началу урежения сокращений сердца и сопровождалось учащением дыхания (рис. 19, *А*). По мере дальнейшего урежения ритма сердца, доходившего иногда до кратковременной его асистолии, на электроэнцефалограмме наблюдалось выявление медленных волн большой амплитуды (рис. 19, *А*, *Б*). Затем сокращения сердца учащались, а на электроэнцефалограмме наблюдалась непродолжительная реакция активации (рис. 19, *В*).

После этого первого периода кратковременных и резких сдвигов в электрической активности мозга и деятельности сердца, продолжавшихся около 3 минут, наступал второй, «переходный» период действия серотонина, во время которого наблюдалось постепенное восстановление исходных ритмов дыхания и сердца, продолжавшееся в течение 20—30 минут. На протяжении этого периода электроэнцефалограмма имела непостоян-

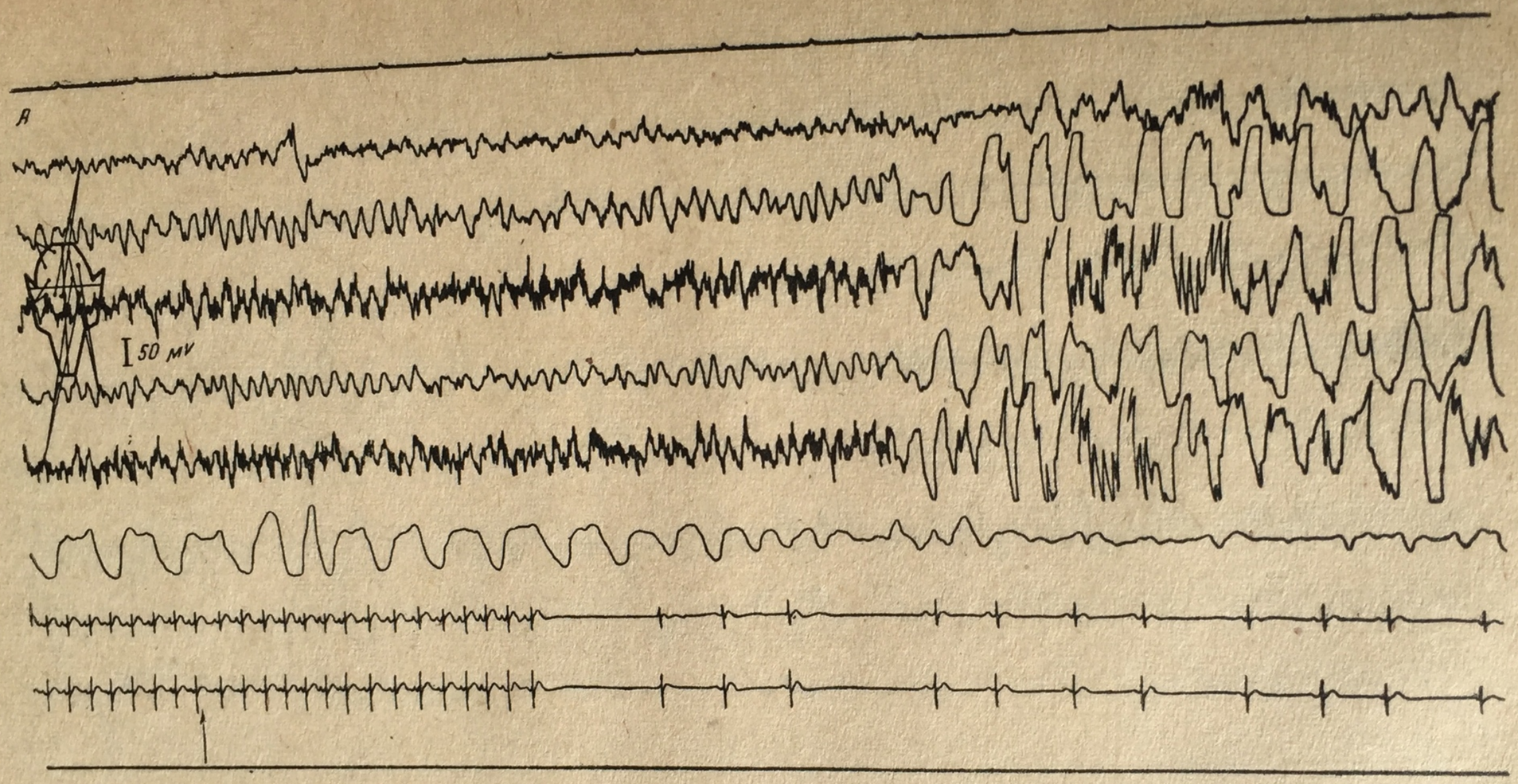
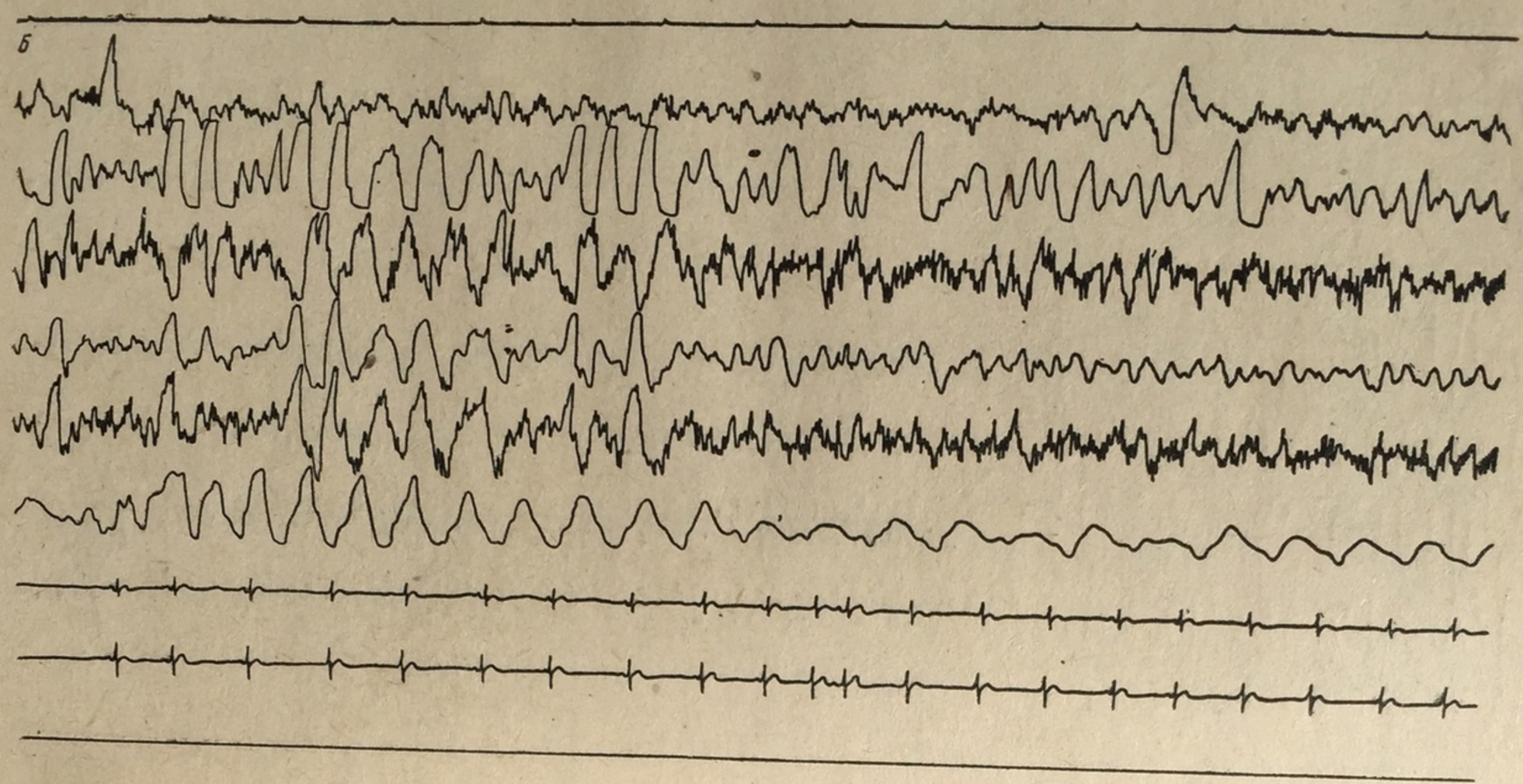


Рис. 19.



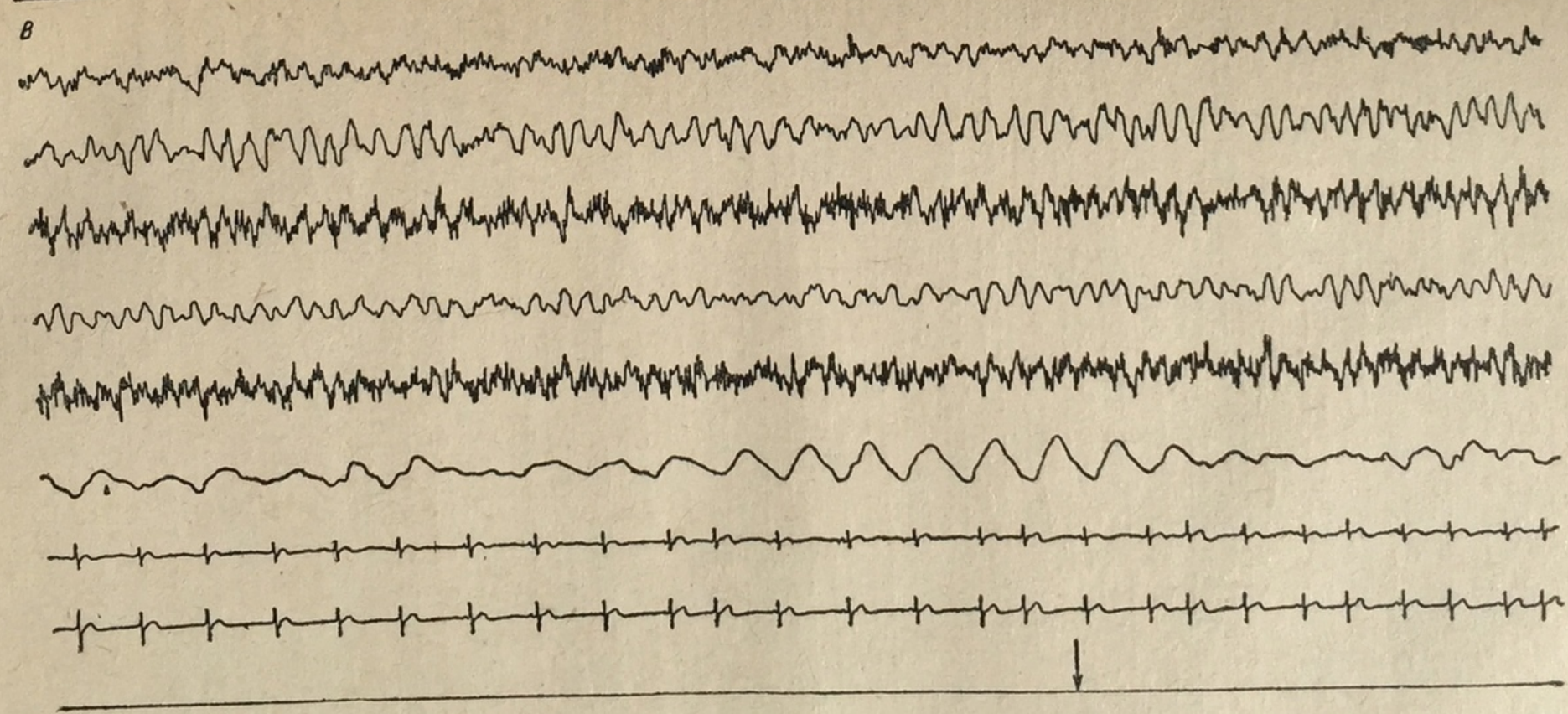
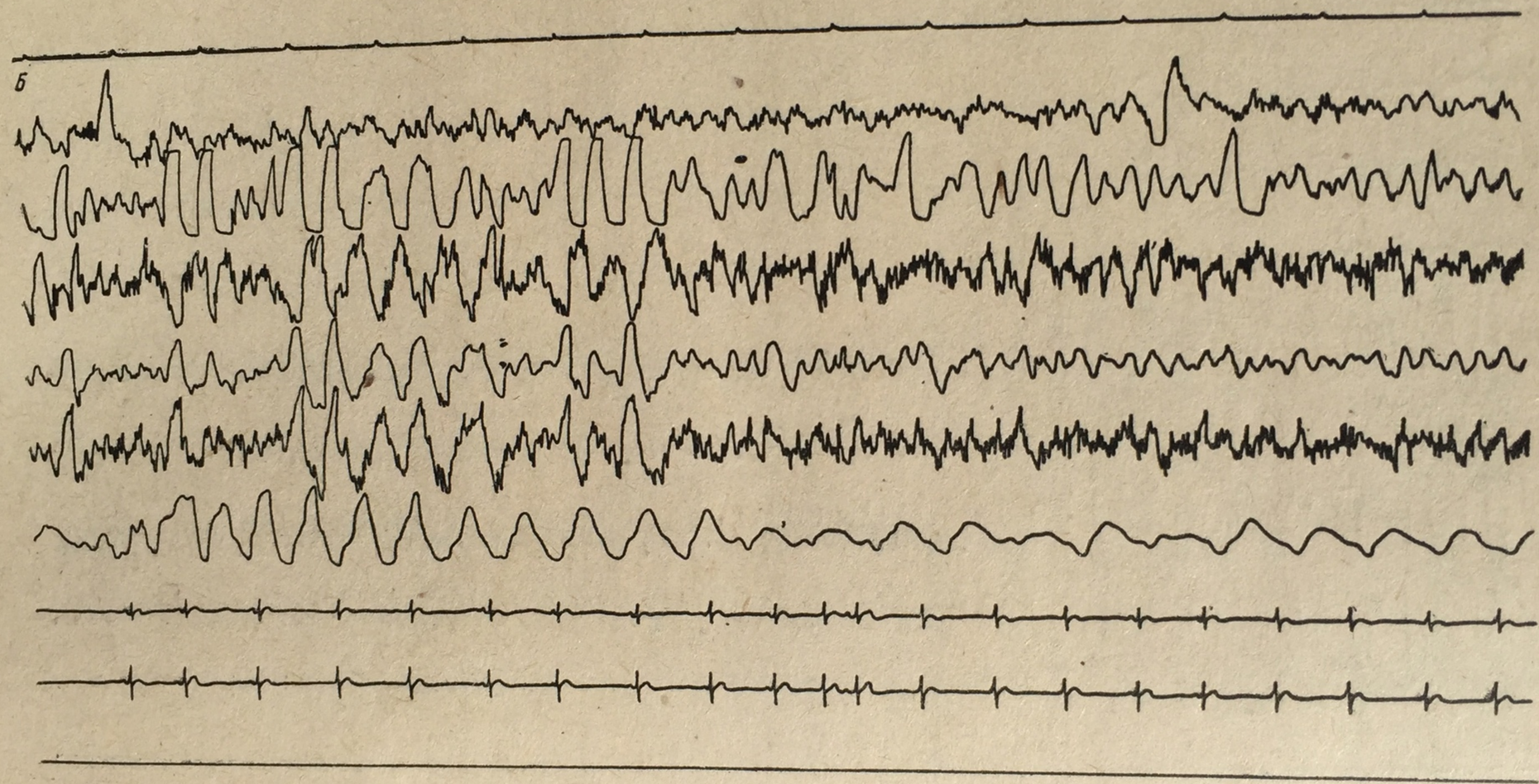


Рис. 19. Изменения электроэнцефалограммы, ритма дыхания и электрокардиограммы у ненаркотизированного кролика под влиянием внутривенного введения серотонина.

А — начало введения серотонина (стрелка); *Б* — продолжение введения серотонина; *В* — окончание введения серотонина (стрелка). Сверху вниз: отметка времени — 1 секунда, электрическая активность латеральной преоптической области гипоталамуса, правой затылочной, правой моторной, левой затылочной, левой моторной областей коры головного мозга, дыхание, электрокардиограмма (II стандартное и ГП$_4$ отведения).


Б

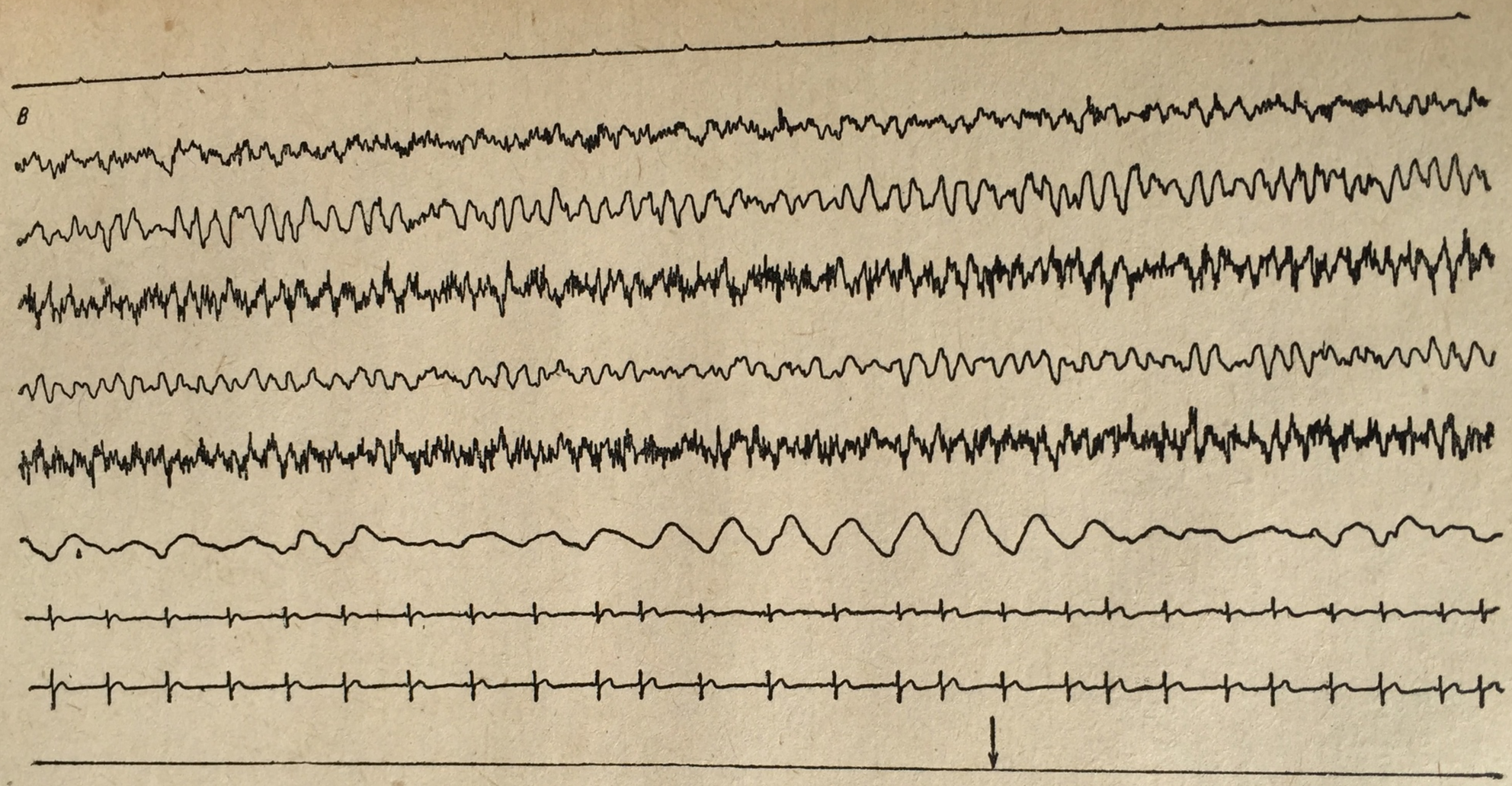


Рис. 19. Изменения электроэнцефалограммы, ритма дыхания и электрокардиограммы у ненаркотизированного кролика под влиянием внутривенного введения серотонина.

А — начало введения серотонина (стрелка); *Б* — продолжение введения серотонина; *В* — окончание введения серотонина (стрелка). Сверху вниз: отметка времени — 1 секунда, электрическая активность латеральной преоптической области гипоталамуса, правой затылочной, правой моторной, левой затылочной, левой моторной областей коры головного мозга, дыхание, электрокардиограмма (II стандартное и $ГП_4$ отведения).

ный характер. Начавшаяся после введения серотонина реакция активации часто прерывалась периодами преобладания медленных полиморфных волн и вспышек веретен. Лишь после 20—30 минут на электроэнцефалограмме развивалась устойчивая длительная реакция активации на фоне стабилизировавшихся ритмов сердца и дыхания. Эта третья фаза действия серотонина достигала иногда продолжительности 2—3 часов, после чего восстанавливался исходный фон электроэнцефалограммы.

Таким образом, начальные изменения электроэнцефалограммы, наблюдавшиеся в первые 20 минут действия серотонина, происходят на фоне резких нарушений ритма сердца и дыхания, в то время как последующие более устойчивые изменения электроэнцефалограммы наблюдаются на фоне стабилизировавшихся ритмов сердца и дыхания. Это дает основание предполагать, что период начальных изменений электроэнцефалограммы под влиянием серотонина имеет рефлекторное происхождение и обусловлен вызываемыми его действием резкими гемодинамическими сдвигами в организме. Что же касается более поздней стадии изменений электроэнцефалограммы, характеризовавшейся длительной реакцией активации, то, по-видимому, ее можно считать выражением непосредственно центрального действия. Запоздалый характер центрального действия серотонина, возможно, объясняется его медленным прохождением через гемато-энцефалический барьер.

В связи с этими данными представляет интерес исследование центрального эффекта серотонина при его непосредственном введении в различные структуры мозга ненаркотизированным животным.

Соответствующие опыты были поставлены нашей сотрудницей И. М. Гильман, изучавшей изменения электроэнцефалограммы у ненаркотизированных кошек, наступавшие под влиянием серотонина, вводившегося в каудальный отдел ствола мозга через вживленную канюлю. В этих опытах введение 15—25 мкг серотонина в латеральную область каудального отдела варолиева моста и ростральную часть продолговатого мозга сопровождалось двухфазным эффектом. Первая фаза продолжительностью 30—40 минут выражалась генерализованной реакцией активации коры головного мозга.

Вторая фаза, наступавшая через 30—40 минут и продолжавшаяся до часа и более, характеризовалась генерализованной синхронизацией корковых ритмов электроэнцефалограммы. При этом животные находились в заторможенном состоянии и не реагировали на экспериментатора.

Изучение центрального эффекта серотонина у ненаркотизированных животных, несмотря на методические трудности, представляет особый интерес, поскольку применение наркотических веществ оказывает влияние на метаболизм серотонина. Одним из препятствий экспериментального изучения центрального действия серотонина является то обстоятельство, что серотонин плохо проходит через гемато-энцефалический барьер.

В отношении роли последнего в механизме действия серотонина мнения исследователей расходятся. Большинство авторов считает, что гемато-энцефалический барьер непроходим для серотонина. Однако имеются указания отдельных авторов на существование повышенной проницаемости этого барьера к биогенным аминам в районе гипоталамуса (Weil-Malherbe, 1960). Как известно, в этой области мозга, так же как и в области area postrema (т. е. именно в местах наибольших скоплений серотонина), гемато-энцефалический барьер оказывается менее выраженным.

На возможность прохождения серотонина через гемато-энцефалический барьер указывают также описанные выше наблюдения Swank и Hissen, показавших увеличение проницаемости мозговых капилляров к трипановой сини при повторных внутривенных введениях больших доз серотонина.

В связи с изложенными данными уместно напомнить о наших наблюдениях, описанных во II главе, относительно двухфазных изменений возбудимости переднего гипоталамуса и преоптической его области под влиянием серотонина. Как уже говорилось, начальная фаза действия серотонина, введенного внутривенно, характеризовалась повышением возбудимости этих гипоталамических структур, в то время как следующая фаза его действия сопровождалась длительным снижением их возбудимости. Наряду с этим в позднюю фазу действия серотонина нами было также отмечено повышение возбудимости ретикулярной формации среднего мозга, вы-

ражавшееся снижением порогов ее раздражения, вызывавшего характерную реакцию «пробуждения». Этот эффект наблюдался не только в каудальных ее отделах, но и в ростральной части.

В свете представлений Brodie и Shore об антагонистическом характере влияний на кору головного мозга серотонинергических структур, локализованных, согласно их утверждению, в переднем гипоталамусе, и адренергических структур ретикулярной формации среднего мозга, полученные нами данные дают основание полагать, что длительная реакция активации в позднюю фазу действия серотонина при внутривенном его введении поддерживается в основном за счет активирующего влияния мезэнцефалической ретикулярной формации.

При этом следует отметить, своеобразие этой реакции активации в позднюю фазу действия серотонина. Это своеобразие заключается в том, что она развивается на фоне сниженного тонуса гипоталамических активирующих систем мозга, чем, возможно, и обусловлена ее меньшая выраженность по сравнению с обычной реакцией активации, наблюдающейся при раздражении мезэнцефалической ретикулярной формации.

Таким образом, наши данные подтверждают участие мостовой ретикулярной формации в активирующем действии серотонина, кроме того, они свидетельствуют о возможности более широкой локализации серотонинреактивных структур по сравнению с данными, полученными в опытах с различными перерезками головного мозга.

Влияние серотонина на вызванные потенциалы головного мозга

В плане изучения медиаторных свойств серотонина представляет большой интерес анализ его влияний на синаптическую передачу нервного возбуждения в различных структурах головного мозга. С этой целью ряд исследователей использовал метод вызванных потенциалов.

Удобной моделью для изучения характера влияний различных веществ нейротропного действия на синаптическую передачу нервного возбуждения является двухнейронная внутрикорковая дуга, описанная Curtis и

Bard (1939). Этими авторами было показано, что электрическое раздражение определенной точки коры одного полушария головного мозга вызывает в симметричной точке коры противоположного полушария появление поверхностно позитивно-негативного потенциала, получившего название транскаллозального.

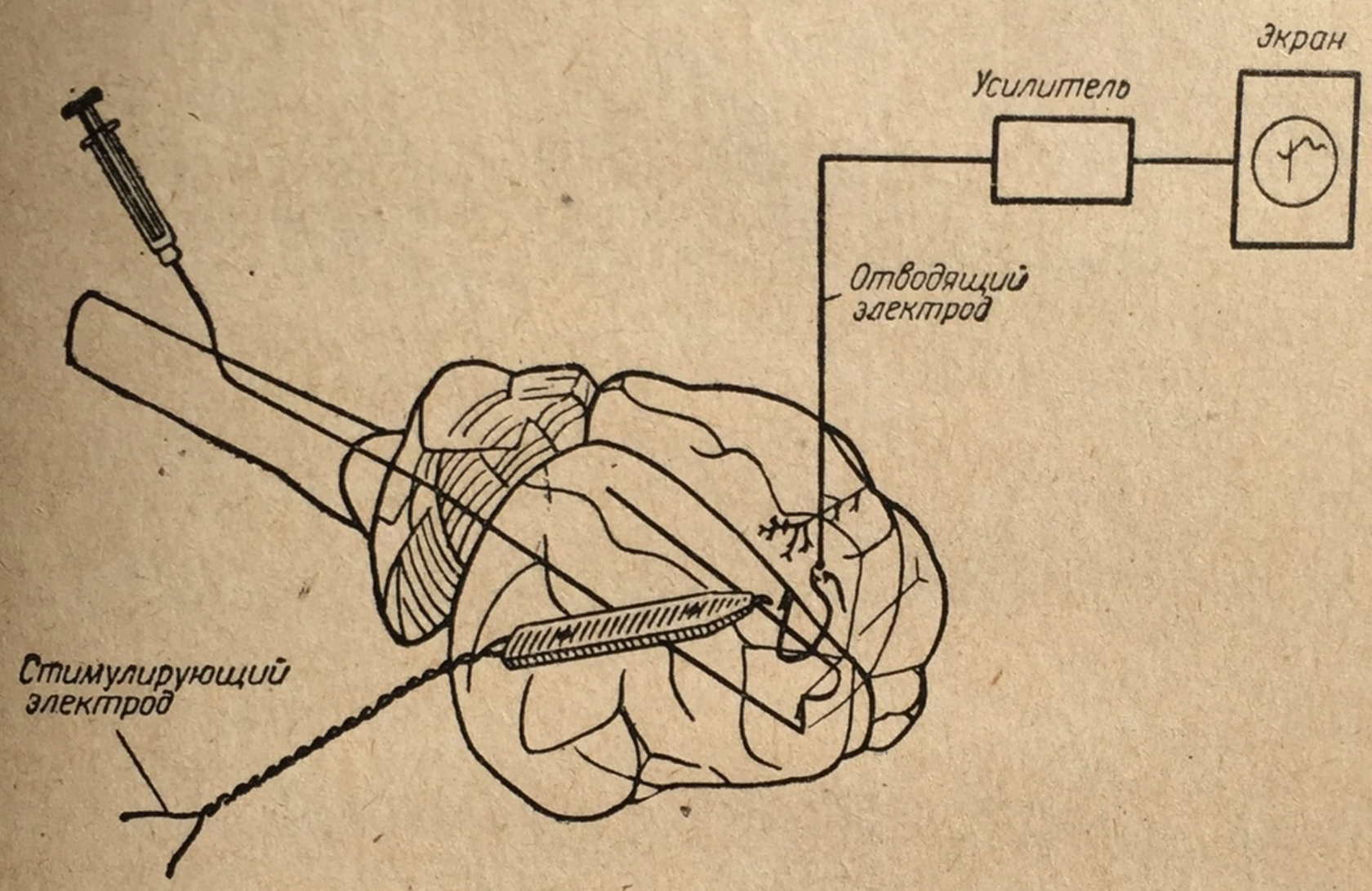


Рис. 20. Схема опытов Marazzi по изучению влияния серотонина и других веществ на транскаллозальные потенциалы (Marazzi, 1957).

Несмотря на некоторое своеобразие синаптических связей афферентных волокон мозолистого тела по сравнению со связями таламокортикальных афферентных волокон, заключающееся в преобладании аксодендритных синапсов (Chang, 1953; Nauta, 1964), потенциалы, вызванные в коре через мозолистое тело, очень сходны с первичными ответами на афферентацию, идущую через специфические ядра таламуса.

Изучение взаимоотношения первичных ответов с транскаллозальными привело к представлению о том, что последние являются выражением постсинаптического потенциала апикальных дендритов (Purpura, 1959).

Marazzi и Hart (1955) использовали метод транскаллозальных потенциалов для анализа характера влияний ряда психофармакологических и эндогенных нейро-

тропных веществ на церебральные синаптические процессы. Применив в этих условиях интракаротидное введение указанных веществ (рис. 20) кошкам, находившимся под легким нембуталовым наркозом, они установили, что сравнительно малые дозы серотонина

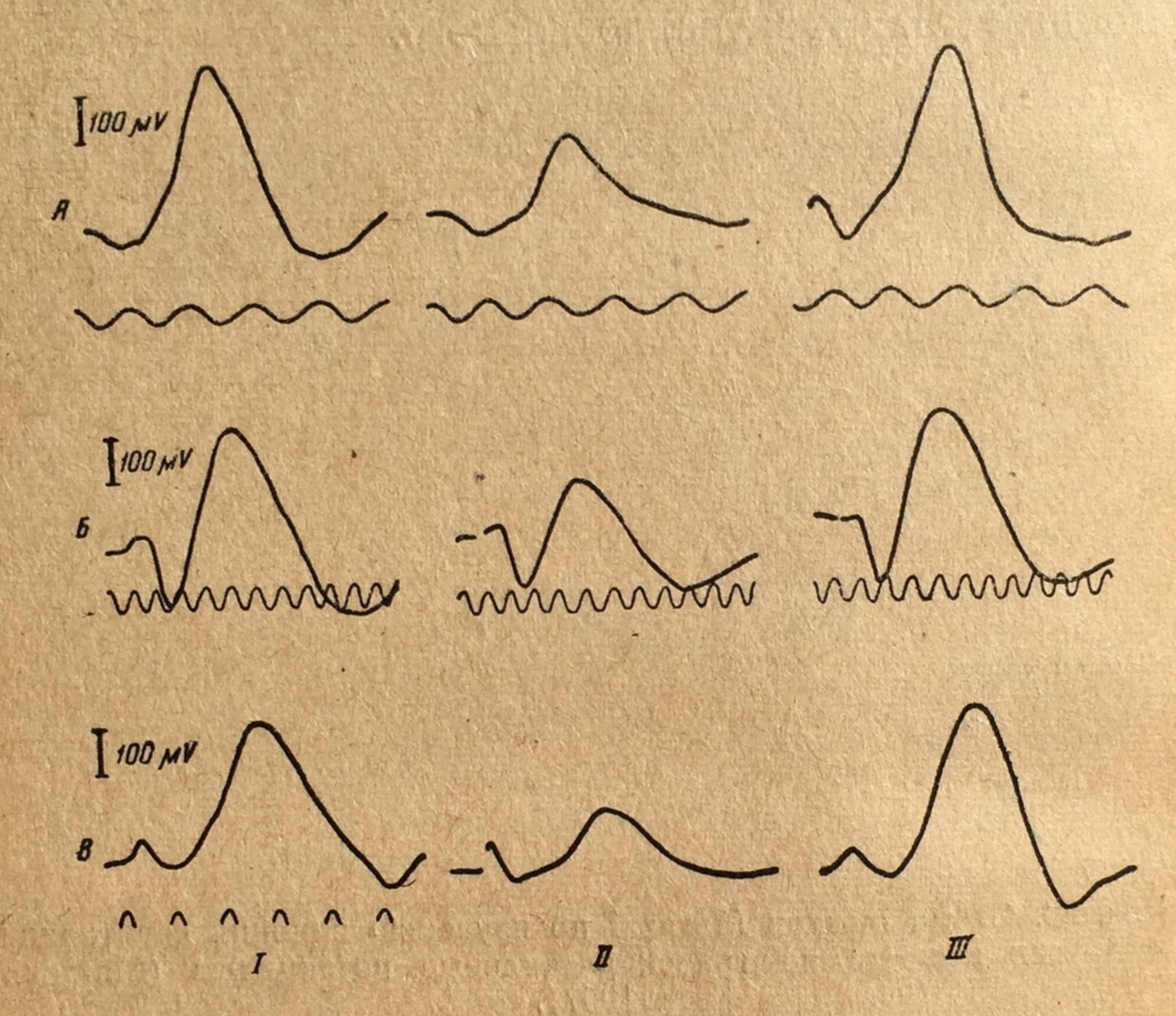


Рис. 21. Снижение транскаллозальных потенциалов под влиянием мескалина (*А*), диэтиламида лизергиновой кислоты (*Б*) и серотонина (*В*).

I — исходная величина потенциала; *II* — максимальный эффект; *III* — восстановление исходной величины потенциала (Marazzi, 1957).

(10 мкг/кг) вызывают значительное снижение отрицательного компонента ипсилатерального потенциала в зрительной области коры мозга, вызванного электрическим стимулом симметричной точки коры контралатерального полушария. При этом оказалось, что антагонист серотонина — диэтиламид лизергиновой кислоты также оказывает тормозное влияние на транскаллозальный потенциал, подобно мескалину, адреналину, норадреналину, буфотенину, ипрониазиду и другим веществам (рис. 21).

Пользуясь той же методикой, Koella с соавторами (1960) обнаружили непостоянство тормозного действия серотонина на транскаллозальный потенциал. При этом они высказали предположение, что действие серотонина на этот потенциал может быть вторичным, обусловленным его рефлекторным действием с хемо- и прессорецепторов каротидного синуса.

Это предположение было подвергнуто экспериментальной проверке в последующих исследованиях Marazzi с сотрудниками (Hart, Rodrignez, Marazzi, 1961). Указанные авторы в специальных опытах изучали роль афферентации с каротидного синуса в тормозном действии серотонина на транскаллозальные потенциалы. С этой целью они предприняли два новых методических подхода: во-первых, вводили серотонин (10 мкг/кг) в сонную артерию, минуя каротидный синус; при этом наблюдали такой же тормозящий эффект как и при введении его в общую сонную артерию; во-вторых, вводили серотонин в перфузируемый каротидный синус, предотвращая таким образом попадание серотонина в мозг. В этих условиях никаких изменений транскаллозальных потенциалов под влиянием серотонина не наблюдалось. На основании этих опытов авторы сделали вывод, что интракаротидное введение серотонина в указанных дозах не вызывает баро- и хеморецепторных влияний, достаточных для того, чтобы изменить эффект его центрального действия, выражающийся угнетением синаптической передачи в корковых структурах.

Угнетающее действие на синаптическую передачу нервного возбуждения было установлено также и в отношении таламокортикальной афферентации.

Koella с соавторами (1963) изучали влияние серотонина на вызванные потенциалы коры головного мозга в ответ на фотостимуляцию. При этом отмечалось снижение вызванных потенциалов зрительной области коры головного мозга под влиянием серотонина. Авторы полагают, что снижение обусловлено тремя факторами. Согласно их представлениям, одним из этих факторов (x) является рефлекторное влияние серотонина с рецепторов каротидного синуса, вторым фактором (y) — непосредственное его воздействие на рецепторную систему мозгового ствола, оказывающего восходящее влияние на кору головного мозга, третьим фактором

(z) — непосредственное влияние серотонина на специфические сенсорные пути. При этом Koella отмечает, что характер влияния серотонина на вызванные потенциалы коры находится в зависимости от степени бодрствования животных. В то время как на фоне наркоза он всегда оказывал угнетающее действие, у ненаркотизированных кошек наблюдалось облегчающее его действие (Koella и Czicman, 1963).

Это обстоятельство представляет большой интерес. Как мы видели, серотонин обладает потенцирующим действием в отношении наркотиков. Действие многих веществ, оказывающих депрессивное влияние, также связано с изменением метаболизма серотонина в мозговых клетках. Поэтому можно предположить, что снижение вызванных потенциалов коры мозга под влиянием серотонина у наркотизированных животных может быть обусловлено его взаимодействием с наркотическими веществами. Опыты на животных, обездвиженных с помощью курареподобных веществ, также не могут дать истинного представления о механизме действия серотонина на синаптическую передачу, так как имеются данные, указывающие на центральное действие этих веществ. В связи с этим представляет интерес изучение характера влияния серотонина на вызванные потенциалы коры головного мозга у ненаркотизированных животных с интактным мозгом. Соответствующие опыты были осуществлены нашим сотрудником В. Н. Проводиной. Исследование было проведено на кроликах с вживленными в головной мозг электродами. В опытах проводили регистрацию вызванных потенциалов зрительной коры. Отводящие электроды для регистрации вызванных фотостимуляцией потенциалов располагали в пределах черепной проекции фокуса максимальной активности, описанной В. Б. Полянским (1963).

С целью более углубленного анализа механизмов действия серотонина на вызванные ответы проводили одновременную регистрацию фоновой электрической активности, электрокардиограммы и дыхания на общую бумажную ленту энцефалографа, на которой осуществляли и запись самих потенциалов. Серотонин вводили внутривенно. Регистрацию перечисленных показателей проводили до введения серотонина и в течение 3 часов после его введения.

В связи со сложностью методики регистрации вызванных потенциалов у ненаркотизированных животных, в целях повышения достоверности экспериментальных данных были использованы дополнительные методические приемы, направленные на устранение привыкания животных к раздражениям. Все данные статистически обработаны. При обработке материала анализу подвергали лишь поверхностно-положительный компонент первичных ответов.

Проведенное исследование показало трехфазные изменения амплитуды первичных ответов, соответствующие описанным выше изменениям спонтанной электрической активности мозга у подопытных животных.

В первую фазу действия серотонина, характеризовавшуюся резкими колебаниями фоновой электроэнцефалограммы и вегетативных показателей (ритма сердца и дыхания), у животных наблюдалось незначительное снижение амплитуды положительного компонента первичных ответов, не превышавшее в среднем 10% по отношению к средней исходной их величине. Столь же незначительными были изменения и во вторую фазу действия серотонина, характеризовавшуюся преобладанием медленной высоковольтной активности в электроэнцефалограмме. Наиболее выраженные изменения первичных ответов наблюдались в третью фазу действия серотонина, на фоне стабилизировавшихся вегетативных показателей. В этот период его действия имело место стойкое увеличение амплитуды положительного компонента первичных ответов, достигавшее в среднем 27% по отношению к исходной их величине.

Описанные изменения первичных ответов в сопоставлении с изменениями фоновой электроэнцефалограммы и вегетативных показателей в разные фазы действия серотонина представлены на рис. 22, отражающем статистически обработанный материал всех опытов. Кривые выражают процентные изменения величины амплитуды положительного отклонения первичных ответов (*1*) в соотношении с величиной амплитуды фоновой электрической активности зрительной области коры (*2*), частоты дыхания (*3*) и сердечных сокращений (*4*), наблюдавшиеся у животных после внутривенного введения 2 мг/кг серотонина. Исходные величины этих показателей до введения серотонина приняты за 100%.

На рис. 22 обращает на себя внимание тот факт, что, несмотря на очень сильные изменения вегетативных реакций, наблюдавшихся в первую и вторую фазу действия серотонина, изменения со стороны амплитуды положительных отклонений первичных ответов были очень незначительны. Наибольшие изменения их наблюдались

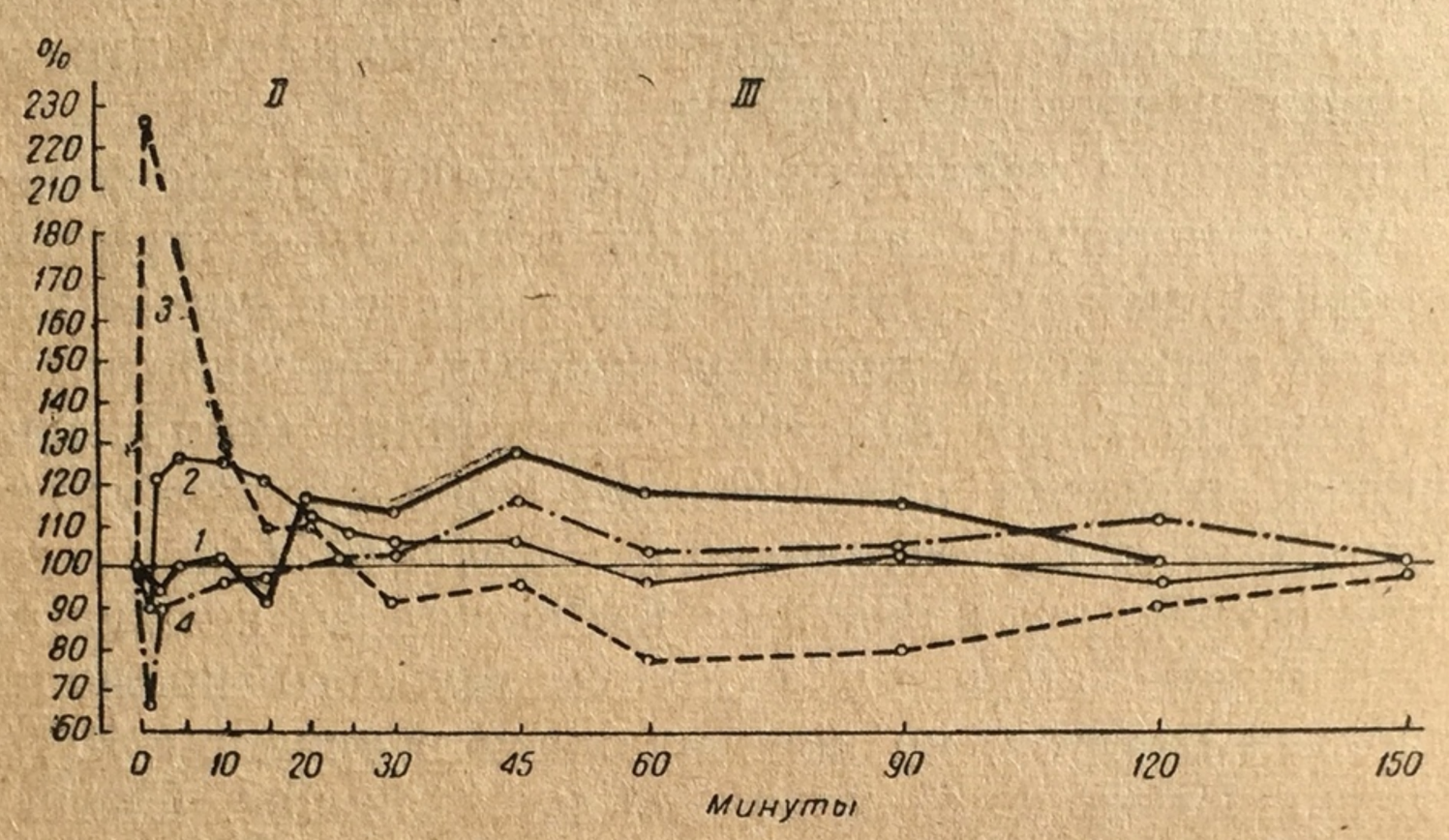


Рис. 22. Изменения первичных ответов зрительной коры *(1)*, фоновой электрической активности мозга *(2)*, частоты дыхания *(3)* и частоты сокращений сердца *(4)* у ненаркотизированных кроликов под влиянием внутривенного введения 2 мг/кг серотонина.

По оси ординат — изменения перечисленных показателей в процентах по отношению к исходной их величине, принятой за 100%; по оси абсцисс — время в минутах.

в период длительной реакции активации коры головного мозга, характеризовавшей третью фазу действия серотонина.

Характер изменений первичных ответов в этот период действия серотонина представлен на рис. 23, на котором приведена запись всех показателей, осуществленная до введения серотонина (см. рис. 23, *А*) и через 45 минут после его введения (см. рис. 23, *Б*). На рис. 23 видно, что серотонин оказывал облегчающее действие на первичные ответы зрительной коры. Таким образом, серотонин оказывал разнонаправленное влияние на первичные ответы зрительной коры в начальном и более позднем периоде действия. Тот факт, что в начальном периоде действия серотонина наблюдались резкие сдвиги

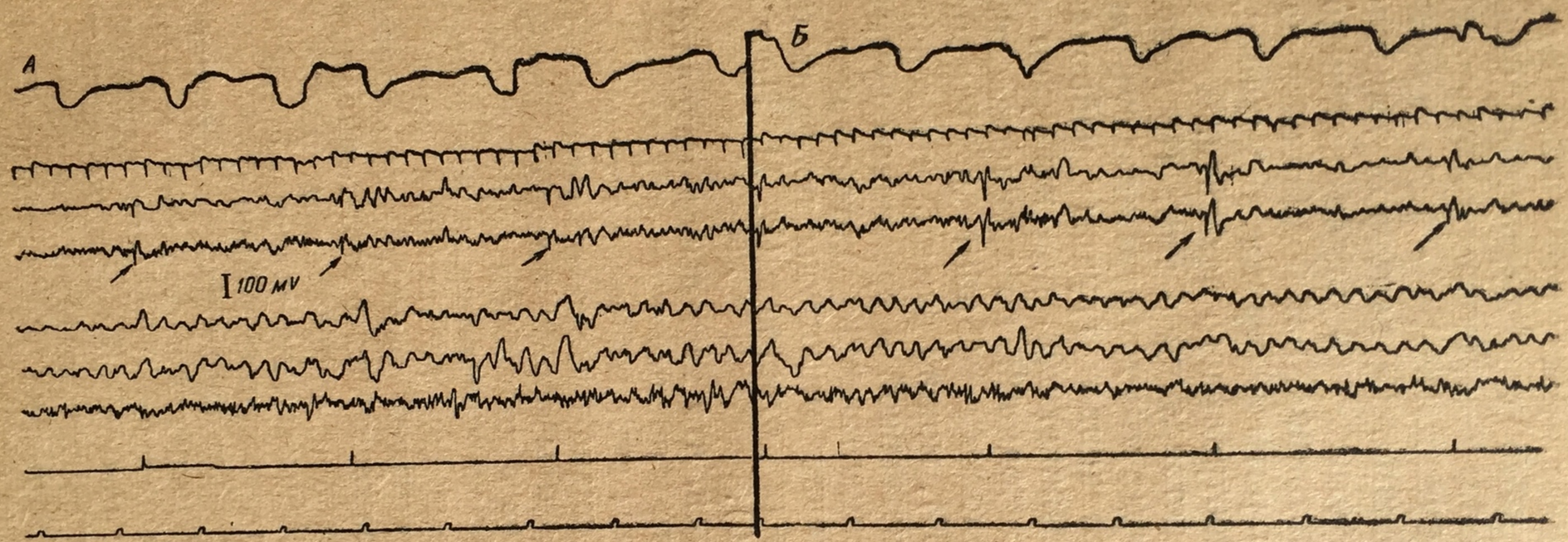


Рис. 23. Увеличение под влиянием серотонина амплитуды положительного отклонения первичных ответов в зрительной коре, вызванных фотостимуляцией.

А — до серотонина; *Б* — через 45 минут после внутривенного введения 2 мг/кг серотонина. Сверху вниз: дыхание, электрокардиограмма, электроэнцефалограмма зрительной области коры левого полушария (монополярно), правого полушария (монополярно), зрительной коры левого полушария (биполярно), правого полушария (биполярно), моторной области коры (биполярно) правого полушария, отметка раздражений светом, время в секундах.

ритма сердца, выражавшиеся брадикардией и учащением ритма дыхания, дает основания допускать, что кратковременные изменения первичных ответов в первые две фазы действия серотонина имеют рефлекторное происхождение, обусловленное его воздействием на гемодинамику организма. И, наоборот, длительные изменения первичных ответов в более позднюю (третью) фазу действия серотонина, наблюдавшиеся на фоне стабилизировавшихся ритмов сердца и дыхания, являются результатом его центрального эффекта.

Исходя из представлений о том, что положительное отклонение первичных ответов отражает суммарный постсинаптический потенциал группы нейронов III и IV слоев коры, возникающий под влиянием афферентных импульсов, приходящих по специфическим таламокортикальным волокнам (Smith и Purpura, 1960; А. И. Ройтбак, 1964), можно думать, что серотонин способствует пространственной и временной суммации возбуждающих постсинаптических потенциалов, обусловливающей возрастание амплитуды положительного отклонения первичных ответов (В. Н. Проводина и Е. А. Громова, 1966).

Может показаться, что этот вывод находится в противоречии с данными предыдущих исследователей, наблюдавших угнетение синаптической передачи под влиянием серотонина. Однако в действительности это не так. Указанные выше авторы ограничивались изучением вызванных потенциалов в начальном периоде действия серотонина, когда мы также отмечали незначительное их снижение. Одновременная регистрация вызванных потенциалов и вегетативных реакций, проводившаяся в наших опытах, показывает, что в этот период изменения вызванных потенциалов обусловлены рефлекторными влияниями, и, по-видимому, не связаны с его специфическим действием на корковые нейроны.

Представляет интерес своеобразное соотношение изменений первичных ответов и фоновой электрической активности, наблюдавшееся нами под влиянием серотонина. Обычно так называемая реакция активации коры головного мозга сопровождается уменьшением амплитуды вызванных корковых потенциалов (П. К. Анохин, 1964). В отличие от этого длительная реакция активации, развивавшаяся в третью фазу действия серо-

тонина, сопровождалась увеличением вызванных потенциалов зрительной коры.

На неспецифическое действие серотонина в первую его фазу указывают также данные Pineda и Snider (1963). Они наблюдали снижение вызванных потенциалов во многих структурах мозга (вентральное и заднее вентральное ядра таламуса, срединный центр, латеральное коленчатое тело, задний гипоталамус, мозжечок) под влиянием серотонина. Только в ретикулярной формации этот эффект отсутствовал или запаздывал, в связи с чем авторы считают, что снижение вызванных потенциалов в указанных структурах является результатом неспецифического действия серотонина на центральную нервную систему.

В плане изучения механизмов действия серотонина на вызванные потенциалы рядом исследователей были применены специальные методические приемы, позволившие анализировать участие рефлекторных периферических влияний в центральном эффекте серотонина.

Revzin и Costa (1960), изучая влияние серотонина на возбудимость палеокортекса в опытах на кошках с разрушенной ретикулярной формацией, показали, что вызванные потенциалы гиппокампа в ответ на раздражение амигдалового комплекса значительно снижаются под влиянием внутривенного введения 50 мкг/кг серотонина. Однако после ваготомии даже большие его дозы (500 мкг/кг) не давали этого эффекта. На основании этих наблюдений авторы считают, что влияние серотонина на вызванные потенциалы палеокортекса имеет периферическое происхождение.

Зависимость тормозного действия серотонина на вызванные потенциалы коры головного мозга от местного кровоснабжения специально исследовали di Stefano с соавторами (di Stefano, Leary, Feldman, 1956). С этой целью они изучали влияние серотонина на вызванные потенциалы в неврологически изолированном участке супрасильвиевой коры головного мозга кошки. При этом авторы наблюдали, что серотонин в дозе 5—10 мкг уменьшал дендритные потенциалы, вызванные прямым электрическим раздражением коры. Депрессия потенциалов отмечалась через 1—3 минуты после введения серотонина и длилась 4—8 минут.

Используя метод полярографии, указанные авторы определяли напряжение кислорода в правой супрасильвиевой извилине коры в условиях одновременной регистрации артериального давления в бедренной артерии и вызванных потенциалов в изолированной левой супрасильвиевой извилине. При этом было установлено, что депрессия вызванных потенциалов прекращалась раньше восстановления исходного уровня артериального давления и напряжения кислорода. На основании отсутствия корреляции между депрессией вызванных потенциалов и напряжением кислорода, падающим после введения серотонина, авторы сделали вывод, что серотонин осуществляет прямое влияние на эффект электрического раздражения коры головного мозга.

В связи с тем что изменения вызванных потенциалов коры головного мозга под влиянием серотонина могут зависеть не только от его воздействия на синаптические процессы корковых нейронов, но также и от интенсивности афферентных импульсов, достигающих коры, представляет интерес изучение характера его влияний на синаптическую передачу в таламическом реле. Изучением этого вопроса занимались Curtis и Davis (1961). Они провели сравнительный анализ действия серотонина, буфотенина, диэтиламида лизергиновой кислоты, псилоцина, псилоцибина, 3-гидрокситриптамина, норадреналина и адреналина на вызванный потенциал в латеральном коленчатом теле. Указанные вещества подводились экстрацеллюлярно к одиночным нейронам коленчатого тела электрофоретически через пятиствольный электрод. Опыты проведены на кошках, находившихся под нембуталовым наркозом. Ответы в коленчатом теле вызывались фотостимуляцией.

В этих условиях все перечисленные вещества вызывали снижение вызванного потенциала в различной степени. Наибольшее снижение потенциалов давали серотонин и буфотенин. Исследование влияния этих веществ на антидромный импульс, вызванный раздражением зрительной лучистости ниже ипсилатеральной краевой извилины коры, показало отсутствие изменений этого потенциала.

Несмотря на то что условия этих опытов исключали периферическое действие исследуемых веществ, что значительно повышает достоверность данных, последние

вызывают удивление, так как остается непонятным одинаковый угнетающий эффект на синаптическую передачу двух таких противоположно действующих веществ, как серотонин и диэтиламид лизергиновой кислоты.

В связи с представлениями об участии нейроглии в генезе биоэлектрических процессов (Galambos, 1961),

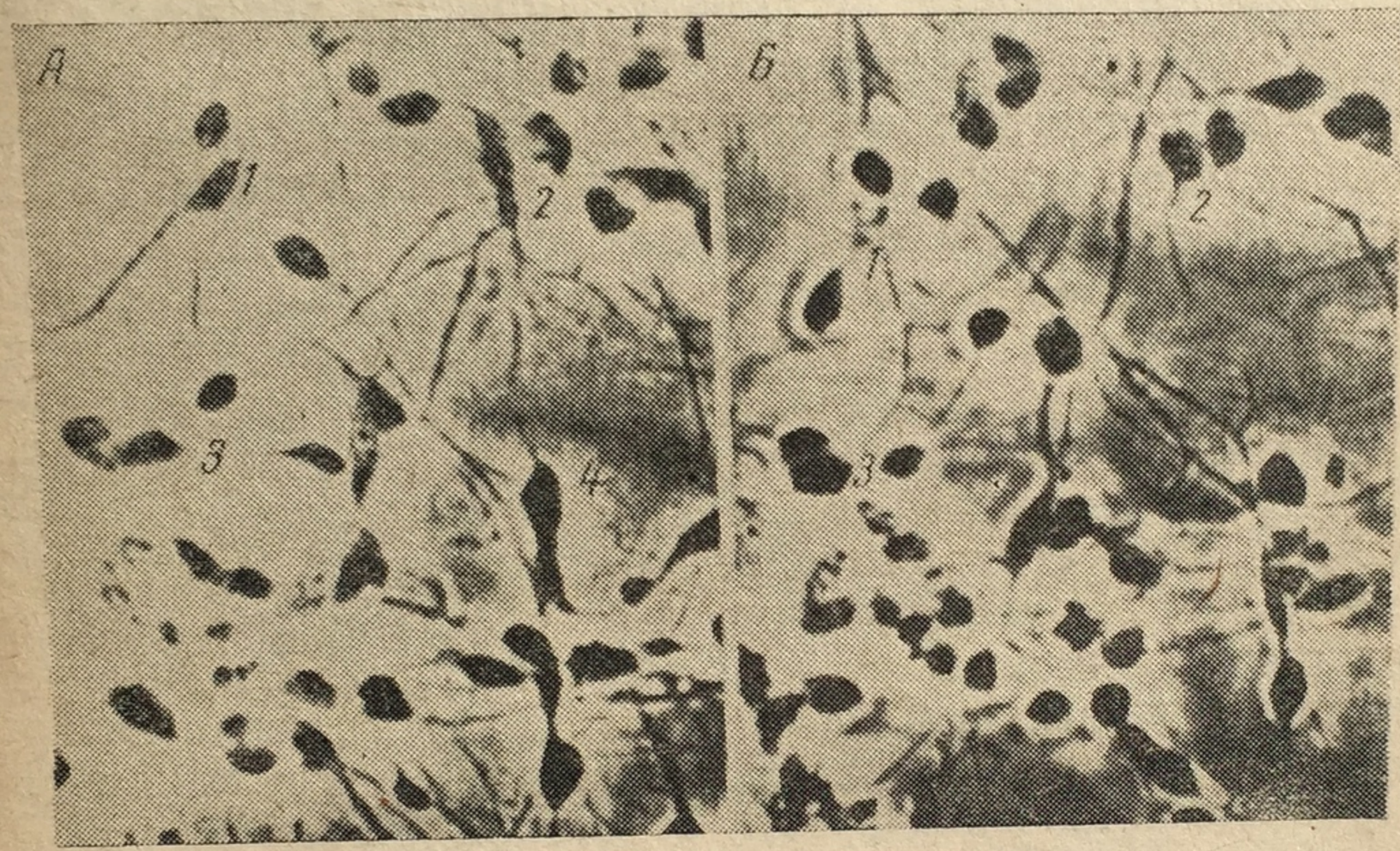


Рис. 24. Влияние серотонина на клетки олигодендроглии в культуре ткани.

А — клетки культуры до введения серотонина (увеличение 600х); *Б* — та же культура олигодендроглии через 35 минут после добавления в среду серотонина (5 мкг/мл). Отмечено сокращение олигодендроцитов *1, 2, 3, 4* после серотонина (Murray, 1958).

вызывают интерес наблюдения Wolley и Shaw (1957), Murray (1958) относительно влияния серотонина на глиальные элементы мозга. Указанные авторы исследовали в культуре ткани переживающую олигодендроглию человеческого мозга. В этих условиях они наблюдали ритмические пульсирующие движения отдельных глиальных клеток. Добавление в среду 5 мкг/мл серотонина вызывало прекращение пульсации и длительное сокращение клеток (рис. 24). Добавление к среде антиметаболитов серотонина (диэтиламид лизергиновой кислоты, медмаин) выводило клетки из этого состояния, и их пульсация возобновлялась. Эти наблюдения свидетельству-

ют о том, что серотонин может оказывать влияние на функциональное состояние нейронов, не только непосредственно воздействуя на постсинаптическую мембрану, но и через глиальную ткань, участвуя в сложных метаболических процессах.

В свете современных представлений о связи функциональной деятельности нейронов с физико-химическими процессами особый интерес представляет вопрос о влиянии серотонина на процессы обмена веществ в головном мозгу, в частности обмена нуклеиновых кислот, тесно связанного с функциональным состоянием нервной системы. Анализ связи обмена нуклеиновых кислот с действием серотонина, проведенный В. И. Кочерга (1963), показал, что внутрицистернальное введение 2 мг/кг серотонина кроликам, вызывавшее значительное изменение в состоянии животных, сопровождалось изменением содержания и обмена РНК. Это выражалось в значительном снижении скорости включения P^{32} в РНК. При этом наиболее чувствительной к влиянию серотонина оказалась фракция, содержащая преимущественно ядерную РНК. Кроме того, В. И. Кочерга отметила значительное (почти на 30%) снижение активности дезоксирибонуклеазы, наступавшее под влиянием серотонина. Таким образом, серотонин оказывал четкое вляние на нуклеиновый обмен мозговой ткани, противоположное наблюдающемуся при активной деятельности корковых нейронов. В последнем случае содержание РНК возрастает (А. Б. Коган, 1963). Однако, учитывая, что наблюдения В. И. Кочерга проводились на животных, взятых в опыт через 3 часа после введения серотонина, можно предположить, что снижение РНК мозга в эти сроки является результатом предварительной усиленной деятельности нервных клеток. Это предположение правомерно, так как наблюдавшийся этим автором эффект действия серотонина (тремор, учащение дыхания, усиленное слюноотделение, дефекация и др.) свидетельствует о сильном возбуждении подкорковых центров головного мозга.

Подытоживание приведенных данных относительно влияния серотонина на вызванные потенциалы мозга представляется трудным, главным образом вследствие того, что большинство авторов не сообщает о сроках и продолжительности наблюдавшихся ими максимальных

эффектов серотонина, что, по-видимому, свидетельствует о недостаточном внимании к этому вопросу. В то же время, учитывая данные о двухфазном и даже многофазном действии серотонина на электрическую активность мозга и вызванные потенциалы, это обстоятельство является очень важным для оценки характера действия серотонина на процессы синаптической передачи. Кроме того, вполне возможно, что серотонин оказывает избирательное и даже противоположное действие на синаптические организации в различных структурах мозга. Об этом свидетельствуют опыты Olds (1960), исследовавшего эффект взаимодействия серотонина, диэтиламида лизергиновой кислоты и его бромистого производного. В его опытах на белых крысах с методикой самораздражения серотонин в некоторых ограниченных областях гипотоламуса и переднего мозга не проявлял антагонистического влияния в отношении диэтиламида лизергиновой кислоты, в других четко ограниченных областях — противодействовал его влиянию.

В наших опытах при изучении гипоталамокортикальных взаимоотношений было показано, что серотонин вызывал двухфазные изменения возбудимости некоторых структур преоптической и передней области гипоталамуса (Е. А. Громова, К. Н. Ткаченко, 1965), характер которых был описан в главе II. Наряду с этим в отношении структур заднего гипоталамуса он не оказывал такого эффекта.

На рис. 25 представлены кривые, полученные в опыте на ненаркотизированном кролике с раздражением супрамамиллярной области гипоталамуса электрическим током. Пороговое раздражение этой области вызывало типичную реакцию активации на электроэнцефалограмме (рис. 25, *А*). Эта реакция оставалась выраженной и после внутривенного введения серотонина при том же напряжении раздражающего тока (см. рис. 25, *Б*). Введение животному аминазина (3 мг/кг внутривенно) устраняло этот эффект (рис. 26).

Сопоставление этих данных с данными, представленными на рис. 8 и 9, свидетельствует о химической гетерогенности различных структур гипоталамуса и о разных «точках приложения» серотонина в этой области мозга (Е. А. Громова, К. Н. Ткаченко, В. Н. Проводина, 1964).

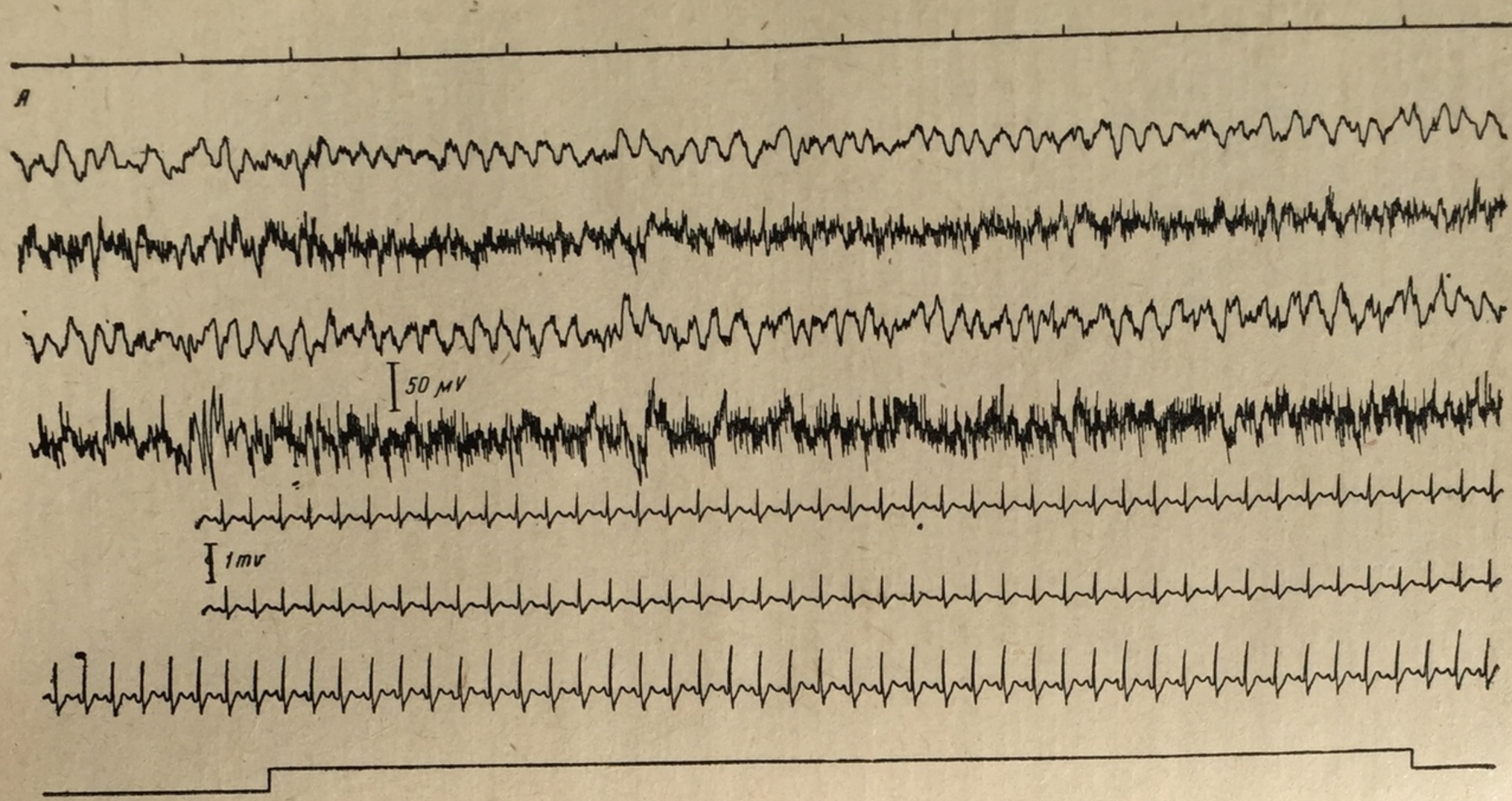
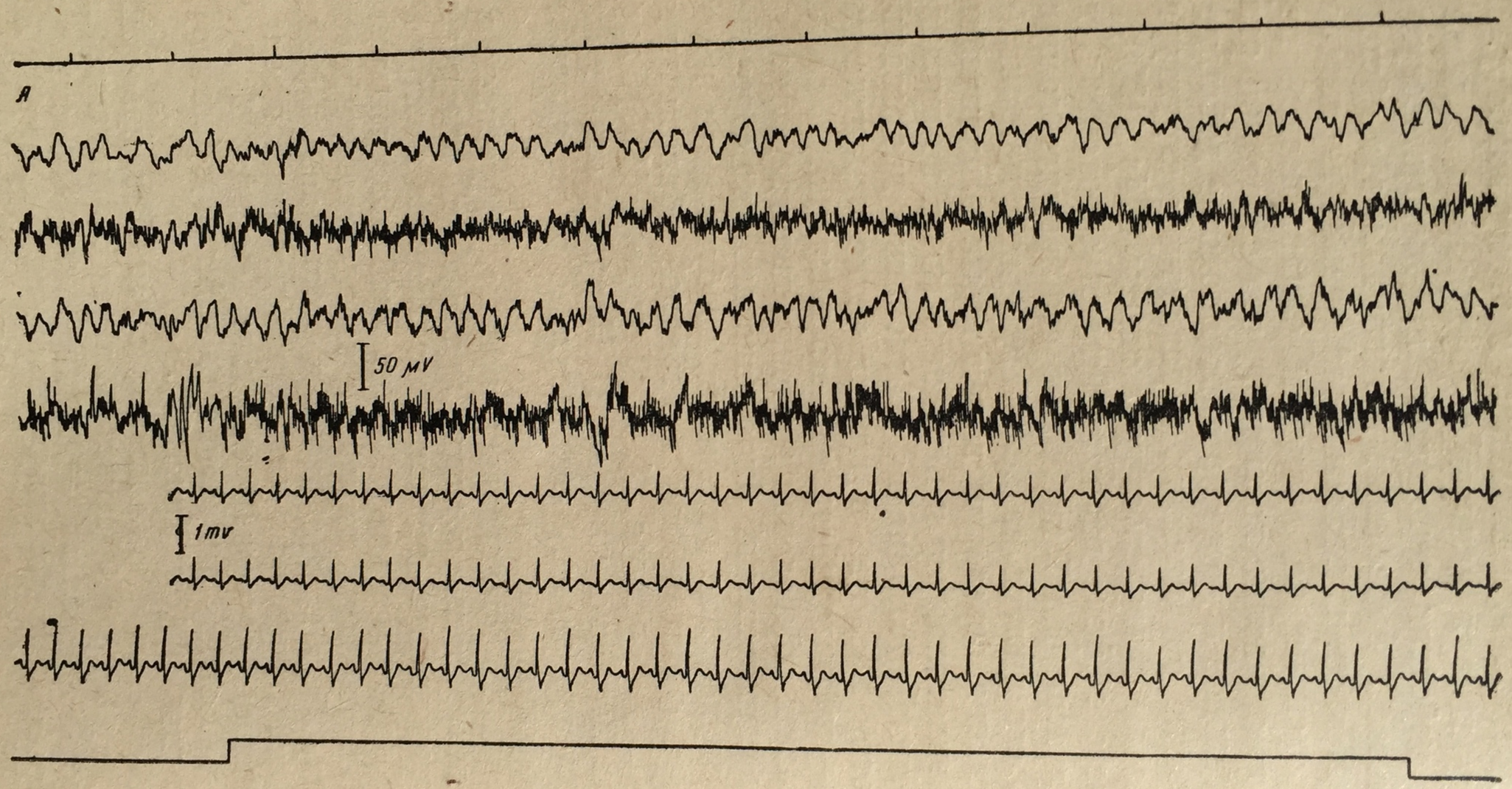


Рис. 25. Изменения электроэнцефалограммы и электрокардиограммы под влиянием раздражения супрамамиллярной области гипоталамуса (90 гц, 1 м/сек, 2,5 в) у ненаркотизированного кролика. *А* — до введения серотонина; *Б* — после внутривенного введения 1 мг/кг серотонина. Сверху вниз: отметка времени — 1 секунда, электроэнцефалограмма правой затылочной, правой моторной, левой затылочной, левой моторной областей коры головного мозга, электрокардиограмма (II и I стандартные и $ГП_4$ отведения), отметка раздражения (подъем линии).


A
50 μV
1mv

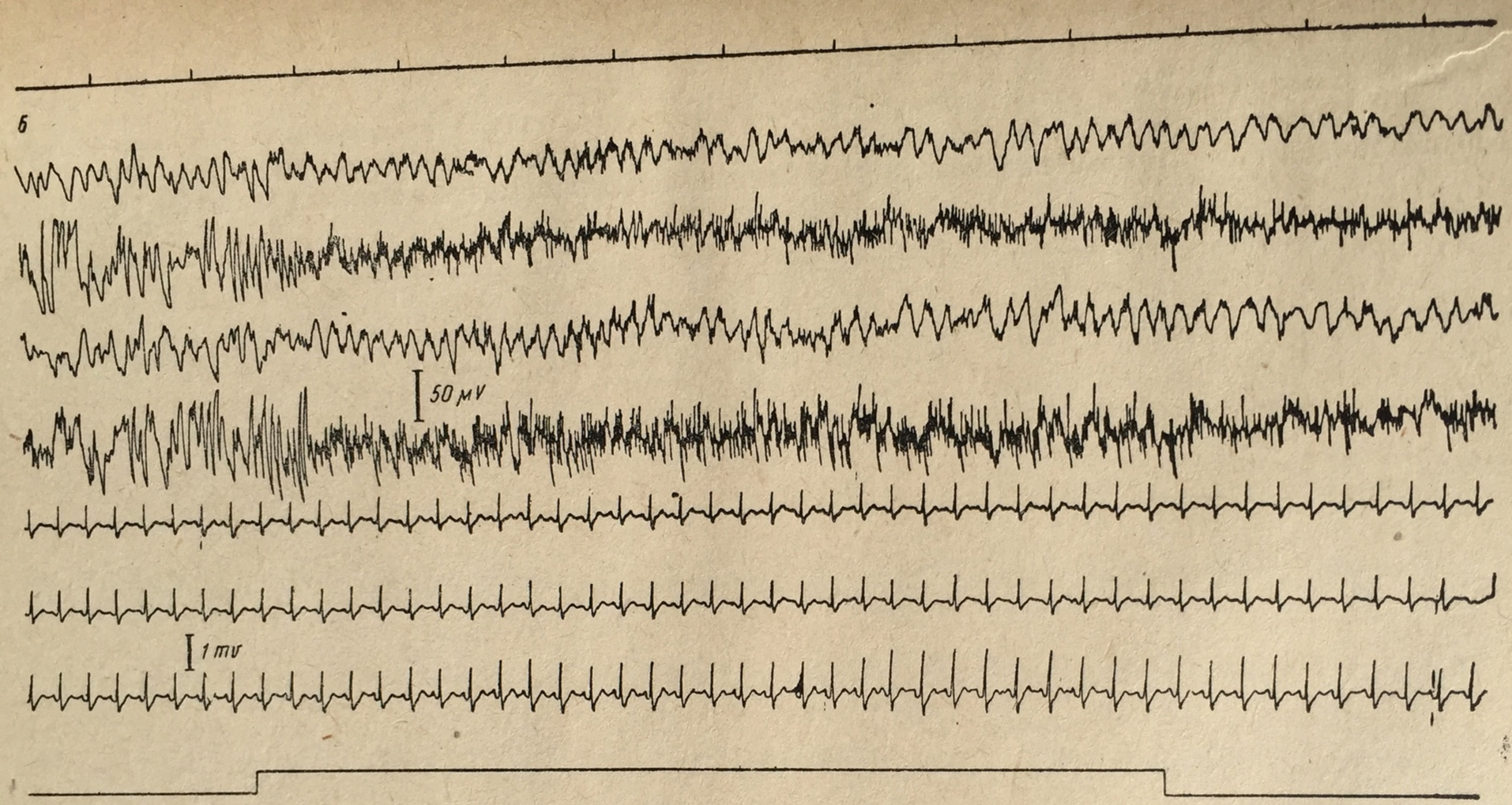


Рис. 25. Изменения электроэнцефалограммы и электрокардиограммы под влиянием раздражения супрамамиллярной области гипоталамуса (90 гц, 1 м/сек, 2,5 в) у ненаркотизированного кролика.

А — до введения серотонина; *Б* — после внутривенного введения 1 мг/кг серотонина. Сверху вниз: отметка времени — 1 секунда, электроэнцефалограмма правой затылочной, правой моторной, левой затылочной, левой моторной областей коры головного мозга, электрокардиограмма (II и I стандартные и $ГП_4$ отведения), отметка раздражения (подъем линии).

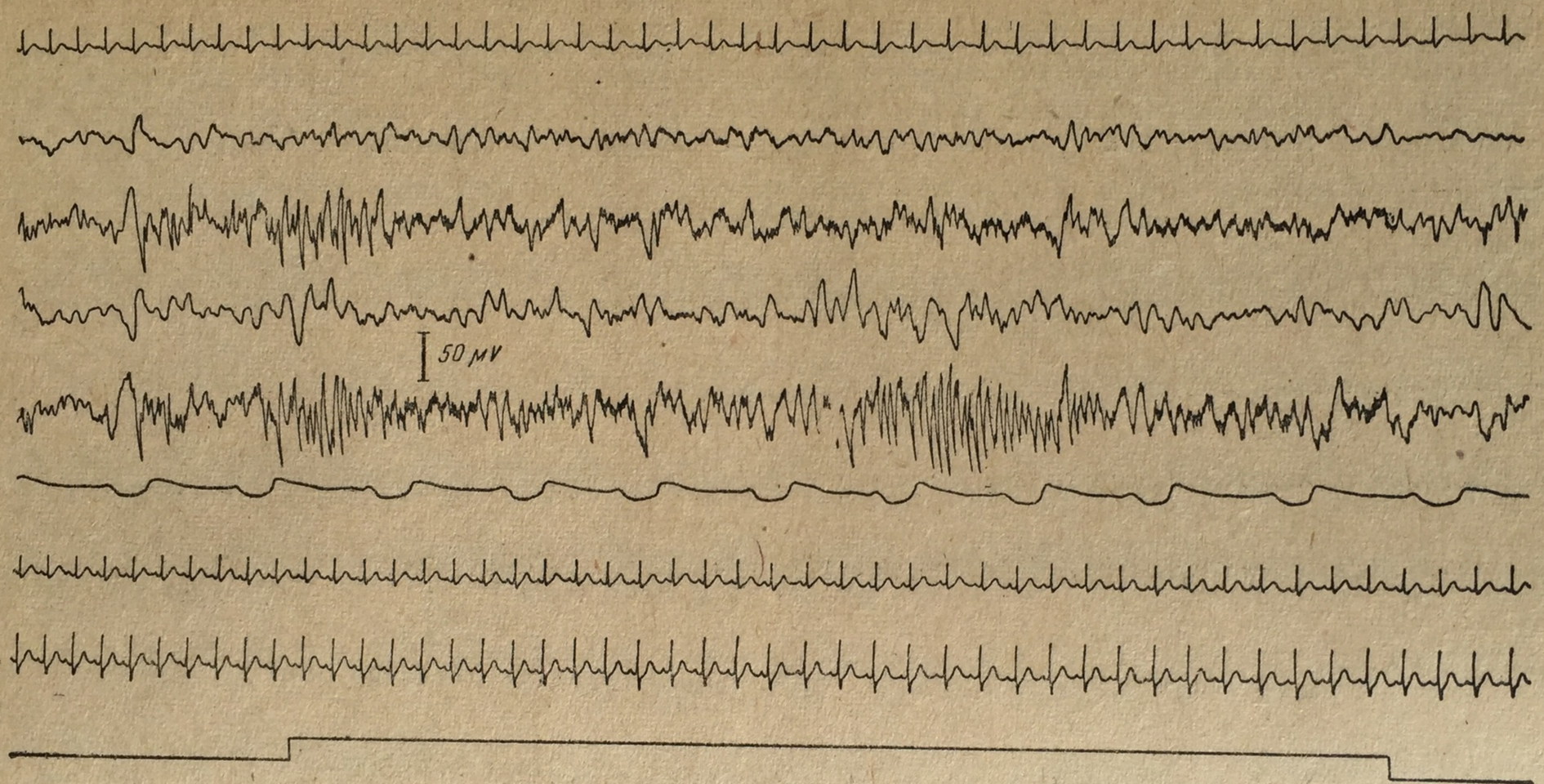


Рис. 26. Отсутствие изменений электроэнцефалограммы и электрокардиограммы при раздражении супрамамиллярной области гипоталамуса на фоне аминазина (3 мг/кг. внутривенно).

Сверху вниз: отметка времени — 1 секунда; электрокардиограмма (II стандартное отведение), электроэнцефалограмма правой затылочной, правой моторной, левой затылочной, левой моторной областей коры головного мозга, дыхание, электрокардиограмма (I стандартное и $ГП_4$ отведения), отметка раздражения (подъем линии).

Эти наблюдения ставят нас перед необходимостью дальнейшего дифференцированного изучения особенностей действия серотонина и других нейрогормонов на конкретные структуры головного мозга, что является основным условием анализа роли этих веществ в деятельности центральной нервной системы.

В целом же несомненно влияние серотонина на процессы синаптической передачи в мозговых структурах, что дает основание предполагать о существенной роли эндогенного серотонина в функциональной деятельности головного мозга.

Влияние серотонина на высшую нервную деятельность животных

В связи с вопросом о роли серотонина в процессах, определяющих психические функции человека, представляют интерес результаты исследований относительно влияния этого вещества на высшую нервную деятельность человека и животных.

В этом направлении в хронических опытах на животных проведены лишь единичные исследования, что, по-видимому, обусловлено сложностью методических подходов. При этом результаты экспериментальных исследований, проведенных отдельными авторами, оказались противоречивыми.

Cook и Weidley (1957) установили торможение условнооборонительной реакции у белых крыс, наступавшее под влиянием подкожного введения серотонина. Максимальный эффект наблюдался при дозах 10 мг/кг и продолжался в течение 1—2 часов после введения препарата.

Снижение условнорефлекторной деятельности под влиянием серотонина наблюдали также Floru с соавторами (1959) у собак, пользуясь внутривенным введением серотонина (0,5—2,5 мг/кг).

Обе группы исследователей отмечают при этом наряду с угнетением условных рефлексов также и общее снижение двигательной активности животных, степень которого находилась в зависимости от доз препарата.

Аналогичные наблюдения в отношении серотонина были сделаны Гесснером с соавторами (Gessner с соавторами, 1961), изучавшими также в сравнительном аспекте влияние на условнорефлекторную деятельность

белых крыс других веществ, обладающих структурной близостью к серотонину. Пользуясь методикой избегания, указанные авторы наблюдали увеличение числа ошибок у животных под влиянием мелатонина, 5-метокситриптамина, буфотенина и серотонина, что свидетельствовало о нарушении высшей нервной деятельности. При этом авторы отмечают, что при введении серотонина у животных возникали нарушения двигательной функции задних конечностей, что затрудняет интерпретацию результатов исследования.

Т. П. Блинкова и Л. Д. Ноздрачев (1959) изучали влияние серотонина на условнорефлекторную деятельность птиц. Они проводили опыты на голубях и курах, пользуясь двигательно-пищевой методикой.

Подкожное введение малых доз серотонина (0,05—0,025 мг/кг) вызывало вначале некоторое снижение условных рефлексов у голубей на световое раздражение. Однако через 2—3 дня у них наблюдалось повышение четкости ответов на условный раздражитель. В результате введения больших доз серотонина (0,1 мг/кг) происходило возрастание латентного периода положительных условных рефлексов и наблюдалось ослабление дифференцировочного торможения. Куры оказались более резистентными к действию серотонина. Изменение условнорефлекторной деятельности наблюдалось у них при введении серотонина в дозах, составлявших не менее 5 мг/кг. На основании этих данных авторы пришли к выводу, что серотонин вызывает ослабление как тормозного, так и возбудительного процесса в коре головного мозга птиц.

Ряд исследователей в целях увеличения содержания серотонина в мозгу вводили животным его предшественник — 5-окситриптофан. В опытах Woolley (1962) на белых мышах увеличение серотонина мозга сопровождалось снижением способности животных к обучению, в то время как уменьшение уровня серотонина сопровождалось повышением способности к обучению.

М. Л. Воронина и Н. А. Тушманова (1963) наблюдали снижение пищевого рефлекса у кроликов под влиянием внутривенного введения 5-окситриптофана (0,01—5 мг/кг). Это выражалось в увеличении латентного периода условных рефлексов и уменьшении межсигнальных реакций.

Наряду с этим Б. Б. Кузьмицкий (1962) не отметил какого-либо влияния 5-окситриптофана на условные двигательно-оборонительные рефлексы у белых крыс. Подкожное введение препарата за 2 часа до опытов не оказывало действия ни на скорость выработки условных рефлексов, ни на уже выработанные условные рефлексы и их латентный период, ни на скорость угасания рефлексов.

Анализ характера влияния антагониста серотонина диэтиламида лизергиновой кислоты на высшую нервную деятельность животных показал, что внутримышечное его введение (0,2 мг/кг) вызывает у собак клиническую картину экспериментального психоза (Г. А. Иванова с соавторами, 1962). У обезьян угнетение условнорефлекторной деятельности наблюдалось при введении меньших доз препарата (0,01—0,04 мг/кг). Оно продолжалось в течение 2—3 часов и более (Н. И. Лагутина с соавторами, 1963).

Наряду с этим пероральное введение диэтиламида лизергиновой кислоты (0,01—0,07 мг/кг) не обусловливало существенных изменений в рефлекторной деятельности собак, хотя и вызывало сонливость подопытных животных (Н. М. Вавилова с соавторами, 1963).

Таким образом, результаты изучения влияния серотонина на высшую нервную деятельность животных оказались противоречивыми. Однако можно сделать вывод, что большинством авторов все-таки были отмечены изменения условнорефлекторной деятельности животных под влиянием как экзогенного, так и эндогенного серотонина. В то же время направленность этих изменений в сторону усиления тормозного или возбудительного процесса, по-видимому, находится в зависимости от дозы вводимого препарата. При этом следует отметить, что в связи с угнетающим влиянием серотонина на двигательные реакции методика двигательно-пищевых рефлексов для изучения изменений высшей нервной деятельности, наступающих под влиянием этого препарата, является наименее удачной.

Подводя итог представленным в этой главе данным относительно влияния серотонина на нервную систему, прежде всего приходится отметить различия и противоречия в результатах исследований отдельных авторов. Это затрудняет оценку роли эндогенного серотонина в

деятельности нервной системы. Однако в целом эта роль несомненна.

На основании анализа приведенного материала и данных, полученных в нашей лаборатории, свидетельствующих об участии определенных отделов гипоталамуса в образовании серотонина и об изменениях функционального состояния этих структур под влиянием экзогенного серотонина, можно полагать, что серотонин играет существенно важную роль в гипоталамической регуляции функций различных систем и органов. Возможно, что именно с этим отделом головного мозга связан широкий диапазон действия серотонина на различные вегетативные функции организма.

При этом вряд ли можно рассматривать серотонин только как медиатор тормозного действия. В известных условиях, как мы видели, он оказывает активирующее влияние на деятельность нейронов (увеличение амплитуды поверхностно-положительного потенциала первичных ответов зрительной коры, увеличение моносинаптических спинномозговых потенциалов, повышение возбудимости гипоталамических структур, реакция активации на электроэнцефалограмме в определенные фазы действия при внутривенном и внутримозговом введении серотонина и т. д.).

В то же время несомненно, что серотонин может оказывать и угнетающее влияние на деятельность нейронов и их организаций. Об этом свидетельствует снижение величины моносинаптических спинномозговых и транскаллозальных потенциалов, фаза снижения возбудимости гипоталамуса, синхронизация корковых ритмов электроэнцефалограммы, снижение спонтанной двигательной активности под влиянием серотонина.

По-видимому, правильнее думать, что серотонин оказывает многофазное и неодинаковое влияние на функциональное состояние различных структур центральной нервной системы.

Несомненно, что изучение особенностей действия серотонина на определенные структуры центральной нервной системы является одним из дальнейших путей исследования его роли в механизмах нейро-гуморальной регуляции деятельности целостного организма.

ГЛАВА V

СЕРОТОНИН И ПСИХИЧЕСКАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

Предположение о том, что серотонин играет определенную роль в осуществлении психической функции человека, было высказано впервые Wooley и Shaw (1954) и независимо от них Gaddum (1965) на том основании, что многие синтезированные препараты и некоторые алкалоиды, являющиеся антагонистами серотонина, обладают действием на эту функцию головного мозга.

Исходя из представления о том, что эти вещества связываются в тканях с теми же самыми рецепторами, что и серотонин, который вследствие этого вытесняется из тканей, указанные авторы высказали предположение, что психические нарушения, вызываемые антагонистами серотонина, обусловлены нарушением функции серотонина, поскольку участие последнего в обмене мозга является необходимым для обеспечения нормальной психической деятельности.

Это предположение послужило началом многочисленных экспериментальных и клинических исследований, направленных на изучение роли серотонина в осуществлении психической функции и значения нарушений его обмена в расстройствах этой функции.

Изучение этого вопроса проводилось в основном в четырех направлениях. Первым направлением исследований является изучение особенностей метаболизма серотонина у различных групп психически больных. Второе направление составляют исследования по изучению

влияния серотонина, его предшественников и аналогов на психическую деятельность здоровых и психически больных людей. Третье направление представлено исследованиями характера влияний на психическую деятельность антагонистов серотонина. И, наконец, четвертое направление развивалось по линии исследований связи обмена серотонина с действием психо-фармакологических средств, нашедших широкое применение в психиатрической практике.

Изменения метаболизма серотонина у психически больных

Изучение этого вопроса крайне затруднено вследствие скудности сведений, которые могут быть получены при наблюдении больных. Обычно исследование особенностей метаболизма у больных ограничено наблюдениями за изменениями концентрации 5-оксииндолуксусной кислоты в суточной моче и определением содержания серотонина в крови. Результаты этих исследований привели большинство авторов к выводу об отсутствии заметных изменений в метаболизме серотонина у людей, пораженных различными психическими заболеваниями (Granowitz и Pletscher, 1957; Buscaino с соавторами, 1958; Feldstein с соавторами, 1959; Л. И. Ландо с соавторами, 1962, и др.).

Однако, анализируя свои наблюдения, кое-кто из исследователей отмечает некоторые закономерности, которые, к сожалению, не были подвергнуты дополнительному изучению.

Так, Feldstein с соавторами (1959) приводят цифры, свидетельствующие о заметном увеличении 5-оксииндолуксусной кислоты в суточной моче больных при острых психозах. В то время как у нормальных субъектов суточное ее содержание в среднем составляло, по их наблюдениям, 4,9 мг, при острых психозах оно достигало в среднем 7,9 мг.

Интересно, что в группе больных острыми психозами наблюдалась наименьшая концентрация серотонина в крови. Вывод об отсутствии четких нарушений со стороны обмена серотонина при психических заболеваниях указанные авторы связывают с возможностью значительных колебаний содержания 5-оксииндолуксус-

ной кислоты и серотонина у отдельных больных и здоровых субъектов.

Представляют интерес также наблюдения Buscaino и Stefanachi (1958а,б,в). Эти авторы подметили некоторую зависимость суточного выделения 5-оксииндолуксусной кислоты от характера и давности психического заболевания. Отметив в целом несколько повышенное содержание 5-оксииндолуксусной кислоты в моче больных шизофренией, они обратили внимание на то, что у недавно заболевших количество 5-оксииндолуксусной кислоты в суточной моче в среднем оказывается выше, чем у здоровых, в то время как у больных с большой давностью заболеваний оно ниже, чем у здоровых. Кроме того, Buscaino и Stefanachi отметили большие суточные колебания 5-оксииндолуксусной кислоты у больных шизофренией при незначительном различии средних показателей. Если у психически здоровых людей среднее содержание 5-оксииндолуксусной кислоты в суточной моче составило 5,15 мг с максимумом 9,2 мг, то у больных шизофренией при среднем количестве 6,1 мг максимум достигал 26 мг в сутки.

На отсутствие каких-либо характерных отклонений концентрации серотонина в крови у психически больных указывают Л. И. Ландо, Ю. Л. Захарьин и Л. Б. Крупенин (1962), изучавшие содержание серотонина в крови больных шизофренией, эпилепсией, и у больных с сосудистыми заболеваниями мозга. Однако при этом авторы отмечают более широкие границы колебаний содержания серотонина у больных шизофренией по сравнению с другими больными и психически здоровыми лицами.

Недостатком всех этих исследований является то, что анализ содержания серотонина в крови и количества выделенной 5-оксииндолуксусной кислоты проводился в сопоставлении лишь с диагнозом болезни, но не в сопоставлении с состоянием этих больных в период наблюдений.

В этом отношении больший интерес представляют исследования Pare с соавторами (1957), проводившиеся с учетом психического состояния групп здоровых субъектов и больных.

Указанные авторы определяли концентрацию серотонина в крови и 5-оксииндолуксусной кислоты в моче у

здоровых детей, находившихся в домашних условиях, а также у психически здоровых детей, находившихся в лечебнице в ожидании операции тонзиллэктомии, у больных фенилпировиноградной олигофренией и другими психическими заболеваниями. В результате этого исследования был отмечен значительно более низкий уровень серотонина в крови и 5-оксииндолуксусной кислоты у детей, страдающих олигофренией.

Наличие некоторой зависимости содержания серотонина в крови и 5-оксииндолуксусной кислоты в моче от психического состояния было выявлено также и у больных шизофренией (Jus с соавторами, 1960, 1961; Brune и Himwich, 1961, и др.).

Таким образом, наряду с мнением ряда исследователей об отсутствии заметных изменений метаболизма серотонина при психических заболеваниях имеются отдельные указания о связи особенностей обмена серотонина с психическим состоянием больных.

Сложность клинических наблюдений за динамикой изменений серотонина в крови и количеств выделяемой 5-оксииндолуксусной кислоты заключается еще в том, что обычно эти исследования проводятся на фоне лечения больных различными психофармакологическими средствами, которые, как это будет видно в дальнейшем, сами по себе могут оказывать влияние на метаболизм серотонина.

Наряду с этим необходимо учитывать и то обстоятельство, что отсутствие четких изменений содержания серотонина и 5-оксииндолуксусной кислоты у психически больных по сравнению с психически здоровыми людьми не может опровергнуть представлений о значении нарушений обмена серотонина в происхождении психических заболеваний. Дело в том, что, как уже было показано в главе I, основное количество серотонина в организме содержится в энтерохромаффинных клетках и тромбоцитах. Содержание серотонина в мозгу животных и человека составляет лишь очень незначительный процент от общего содержания серотонина в организме. Поэтому нарушения обмена серотонина именно в мозгу (что, очевидно, должно интересовать в первую очередь при определении его роли в психических процессах) может не отразиться на концентрации серотонина в крови или на количестве 5-оксииндолуксусной кислоты, выделяе-

мой с мочой. Тем более что 5-оксииндолуксусная кислота не является единственным конечным продуктом обмена серотонина. По данным Erspamer, у человека лишь 20% введенного серотонина выводится в виде 5-оксииндолуксусной кислоты.

Все это необходимо учитывать, анализируя данные исследований, посвященных изучению особенностей метаболизма серотонина у психически больных по показателям его концентрации в крови и концентрации 5-оксииндолуксусной кислоты в моче. Поэтому большой интерес представляют другие направления в изучении этого вопроса.

Влияние серотонина, его предшественников и некоторых его аналогов на психическую функцию здоровых и психически больных людей

С целью изучения особенностей влияния серотонина на психическую функцию здоровых и психически больных людей рядом исследователей было осуществлено введение людям серотонина, его предшественников (5-окситриптофана и триптофана), а также буфотенина, являющегося метиловым производным серотонина.

Как показали исследования, внутривенное введение серотонина здоровым людям не вызывает заметных изменений психической деятельности и электроэнцефалограммы. Реакция на его введение (0,25—2 мг) ограничивалась сомато-вегетативными сдвигами: прессорно-депрессорный эффект, учащение пульса, гипервентиляция, снижение мышечного тонуса, чувство жара или холода в конечностях (Santangelo, Sinisi, 1957; Lafon с соавторами, 1956; Hollander с соавторами, 1957). Аналогичные данные были получены на психически здоровых людях и при эндолюмбальном введении серотонина (Platania и Catanzaro, 1957).

У психически больных введение серотонина вызывало различный эффект. При этом некоторые авторы отмечают улучшение памяти и внимания у больных шизофренией (Lafon с соавторами, 1958). Изменение психического состояния, однако без видимых сдвигов в сторону улучшения, наблюдали при систематической даче 40—60 мг серотонина на протяжении 8—72 дней различным психически больным Collier и Martin (1959).

У некоторых больных шизофренией, меланхолией, психоневрозами и др. под влиянием серотонина отмечалась нормализация электроэнцефалограммы, но без четких изменений со стороны клинических проявлений заболевания (Poloni, 1957).

В связи с экспериментальными данными, свидетельствующими о слабой проходимости серотонина через гемато-энцефалический барьер и более легком прохождении через него предшественников серотонина, некоторые исследователи увеличивали концентрацию серотонина в центральной нервной системе путем дачи больным триптофана, 5-окситриптофана в сочетании с ипро-

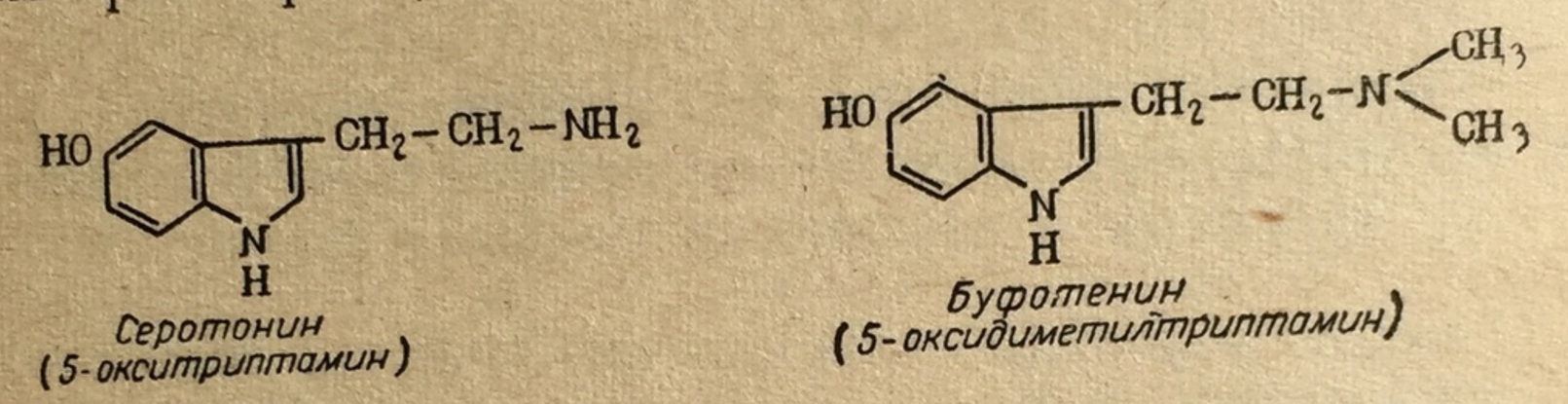


Рис. 27. Химическая структура серотонина и буфотенина.

ниазидом. При этом было обнаружено, что у части больных шизофренией под влиянием триптофана и ипрониазида эмоции становились более адекватными ситуации, появлялась общительность, исчезали галлюцинации (Zeller с соавторами, 1957). Наряду с этим у некоторых больных развивалось сильное психомоторное возбуждение (Lauer, 1958). В то же время однократное введение 5-окситриптофана не оказывало сколько-нибудь заметного влияния на выполнение психологических проб больными шизофренией (Brengelmann с соавторами, 1959).

Рядом исследователей изучалось влияние на психическую деятельность буфотенина. Как известно, буфотенин (5-оксидиметилтриптамин) является продуктом метилирования серотонина (Fish, Horning, 1956) и структурно близок к последнему (рис. 27). Это вещество было обнаружено в ядовитых грибах (Wieland с соавторами, 1953) и в ядовитой железе жаб (Wieland с соавторами, 1934; Jensen, Chen, 1936).

Фармакологические свойства буфотенина являются сходными со свойствами серотонина. Оба вызывают повышение артериального давления и сокращение гладкой

мускулатуры, хотя действие буфотенина оказывается менее выраженным. Внутривенное введение 1—2 мг препарата здоровым испытуемым вызывало чувство сдавления в груди, покалывание лица, тошноту. Большие дозы (4—8 мг) вызывали нистагм, расширение зрачков, чувство успокоения и зрительные галлюцинации. Введение добровольцам еще больших доз вызывало те же симптомы, к которым присоединялось нарушение восприятия времени и пространства, ошибки в счете, затрудненность выражения мысли. Общая продолжительность нарушений психической функции при указанных дозах составляла около часа (Fabing, Hawkins, 1955, 1956; Hoagland, 1957).

Влияние на психическую деятельность антагонистов серотонина

Как уже было отмечено, резкое влияние некоторых антагонистов серотонина, обладающих структурным сходством с ним, на психическую деятельность человека послужило основанием для развития представлений о роли серотонина в осуществлении психической функции мозга.

К числу таких антагонистов прежде всего относится ряд производных триптамина — диметилтриптамин, диэтилтриптамин, псилоцибин и псилоцин, обладающих структурной близостью к серотонину (рис. 28).

Одним из наиболее сильных антагонистов серотонина является также диэтиламид лизергиновой кислоты и его производные: моноэтиламид лизергиновой кислоты и BOL-148.

Изучение характера действия этих веществ на психическую функцию показало, что все они обладают свойством вызывать временные нарушения психики, характер которых оказался несколько различным.

Наиболее изучены психогенные свойства диэтиламида лизергиновой кислоты, влияние которого впервые было подробно описано Hofmann, испытавшим на себе его действие.

Последующее изучение действия различных доз и способов введения диэтиламида лизергиновой кислоты на здоровых людях, добровольно подвергнувших себя испытаниям, подтвердило первоначальное самонаблю-

дение Hofmann. Выяснилось, что разовая доза этого препарата 70—150 мкг при различных способах его введения вызывает появление кратковременного психоза, получившего название «лизергинового». Субъективные ощущения испытуемых характеризовались ощущением жара или холода, дрожи, головокружения, тяжестью в конечностях. Окружающие предметы приобретали искаженные формы и необычный цвет. По прошествии психоза испытуемые ощущали чувство усталости и разбитости. Описанные субъективные ощущения при лизергиновом психозе сопровождались рядом вегетативных расстройств: изменениями ритма сердечных сокращений и дыхания, артериального давления, усилением потливости, сухости во рту, иногда ощущением тошноты. Иногда наблюдаются и слуховые галлюцинации.

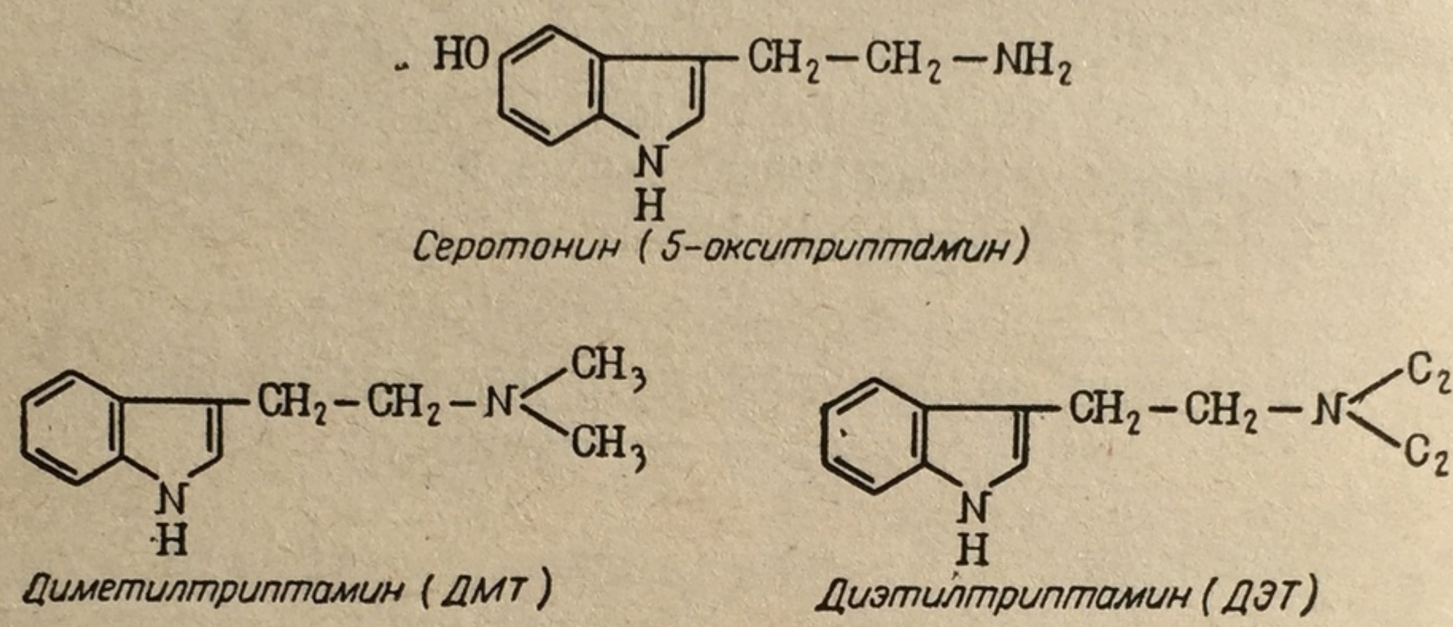


Рис. 28. Химическая структура серотонина и некоторых его антагонистов.

Картина лизергинового психоза в описаниях различных авторов несколько варьирует. Одни исследователи считают наиболее характерным для этого психоза зрительные галлюцинации, отмечая также возможность и слуховых галлюцинаций. Другие авторы подчеркива-

ют характерное чувство деперсонализации, ощущение нарушения связи между отдельными частями тела и т. д.

Представляет интерес описание одного из самонаблюдений, проведенного автором, принявшим внутрь 100 мкг диэтиламида лизергиновой кислоты (Г. В. Столяров, 1964).

Г. В. Столяров приводит подробное описание субъективных ощущений, испытанных им на протяжении всего периода действия препарата, длившегося $4^1/_2$ часа, дополненное объективными наблюдениями своего коллеги.

При этом обращают на себя внимание смена различных ощущений в разные периоды действия указанной дозы диэтиламида лизергиновой кислоты, изменения темпа речи и движений, появление зрительных галлюцинаций, что свидетельствует о разной степени и постепенности нарушения функций отдельных анализаторных систем под его влиянием. Занимаясь изучением влияния диэтиламида лизергиновой кислоты на психическую деятельность здоровых и психически больных людей, Г. В. Столяров отмечает, что реакция больных шизофренией на его введение отличается от реакции здоровых испытуемых. Это отличие заключается в том, что у больных шизофренией чаще наблюдаются слуховые галлюцинации наряду с тактильными и обонятельными. В то же время зрительные иллюзии и расстройства схемы тела, характерные для действия диэтиламида лизергиновой кислоты у здоровых людей, у больных шизофренией отмечаются очень редко.

Рядом исследователей производилась попытка использования диэтиламида лизергиновой кислоты с терапевтическими целями у различных психически больных. Результаты этих попыток позволили считать целесообразным применение этого препарата у больных различными неврозами, в частности неврозом навязчивых состояний. В то же время у больных шизофренией применение диэтиламида лизергиновой кислоты оказалось малоэффективным (Г. В. Столяров, 1964).

Испытание его деривата — моноэтиламида лизергиновой кислоты также показало его свойство вызывать нарушения психической деятельности, которые имели другой характер. В отличие от диэтиламида лизергино-

вой кислоты этот препарат реже вызывает иллюзии и галлюцинации, в состоянии больных преобладают вялость, апатия и адинамия.

В отношении механизма действия диэтиламида лизергиновой кислоты на психику человека имеются представления, что ведущее значение в лизергиновом психозе принадлежит изменению метаболизма серотонина (Rothlin, 1957; Kety, 1959, и др.).

Экспериментальные исследования, направленные на изучение взаимоотношений диэтиламида лизергиновой кислоты и серотонина, показали, что они обладают антагонистическим действием. Вначале это было обнаружено на изолированных органах (Gaddum, 1953). В дальнейшем антагонистическое влияние этих веществ было выявлено и в отношении центральной нервной системы. Shore с соавторами (1955) наблюдали антагонистическое влияние диэтиламида лизергиновой кислоты в отношении потенцирующего действия серотонина к гексобарбиталовому наркозу.

Нами было установлено антагонистическое влияние диэтиламида лизергиновой кислоты и серотонина на экстензорный моносинаптический рефлекс у ненаркотизированных кошек (см. рис. 16). Наряду с этим Marazzi (1957) наблюдал сходный угнетающий эффект серотонина и диэтиламида лизергиновой кислоты на синаптическую передачу в транскаллозальной двухнейронной дуге у кошек.

Хотя экспериментальные данные, полученные на животных, не могут быть прямо перенесены на человека, тем не менее в отношении некоторых нейрофизиологических процессов может наблюдаться общность механизмов как у животных, так и у человека. Поэтому свидетельства об антагонистическом характере взаимодействия серотонина и диэтиламида лизергиновой кислоты, добытые на животных, в известной степени дают возможность предполагать, что в основе действия диэтиламида лизергиновой кислоты на психическую деятельность человека могут находиться его взаимовлияния с эндогенным серотонином. В пользу этого свидетельствуют наблюдения Brengelmann с сотрудниками (1958), наблюдавшими ослабление эффекта диэтиламида лизергиновой кислоты у добровольцев, получавших предварительно 5-окситриптофан.

Исследование характера влияний других, перечисленных выше, антагонистов серотонина на психическую функцию показало, что они также оказывают выраженное действие.

Рядом исследователей был описан психоз, вызываемый диметилтриптамином. Внутримышечное введение этого препарата (0,7—1 мг/кг) вызывало быстрое, но кратковременное нарушение психики, сопровождавшееся значительными вегетативными реакциями. Для психоза, вызванного диметилтриптамином, характерно появление зрительных иллюзий и галлюцинаций, нарушение восприятия пространства, времени, форм предметов (Arnold и Hofmann, 1957; Kajtor и Szara, 1959). Сходные нарушения психики наряду с вегетативными сдвигами наблюдались также под влиянием внутримышечного введения 0,7—0,8 мг/кг диэтилтриптамина, продолжавшиеся от 8—15 минут до 3 часов и больше (Böszörményi с соавторами, 1959).

Что касается других упомянутых антагонистов серотонина — псилоцибина и псилоцина, то оказалось, что они также способны вызывать значительные нарушения психики. Оба эти вещества были выделены в 1958 г. Hofmann с сотрудниками (1958) из мексиканского «священного» гриба, вывезенного в Европу. Исследования на здоровых испытуемых и на психически больных показали, что псилоцибин и псилоцин, введенные различными путями (внутрь, подкожно, внутримышечно), вызывают сходную картину психоза, продолжающегося несколько часов.

Экспериментальными исследованиями установлено, что оба эти вещества оказывают определенный антагонистический эффект по отношению к серотонину. В частности, в то время как серотонин тормозит коленный рефлекс, псилоцибин и псилоцин его усиливают (Weidmann, Cerletti, 1960).

Таким образом, ряд антагонистов серотонина, имеющих структурное сходство с серотонином, обладает свойством вызывать психические расстройства, что, по-видимому, не является случайным.

Вполне возможно, что в механизме их влияния на психическую функцию определенную роль играет взаимодействие этих веществ с серотонином на клеточном уровне.

Связь обмена серотонина с действием психофармакологических средств

В свете представлений о возможной нормализующей функции серотонина в деятельности центральной нервной системы возник вопрос о его участии в механизме терапевтического действия психофармакологических средств. При этом внимание исследователей, естественно, было привлечено к таким веществам, как резерпин, аминазин, ингибиторы моноаминооксидазы, в связи с их широким и успешным применением в психиатрии.

Огромный опыт клинического исследования резерпина и экспериментальный анализ механизма его действия, проведенный на животных, показал, что резерпин вызывает седативный эффект как у людей, так и у животных.

Электрофизиологический анализ характера влияний резерпина на центральную нервную систему позволил выявить большое сходство в действии резерпина и серотонина на некоторые нейрофизиологические процессы.

Подобно серотонину, резерпин (0,5—2 мг/кг внутривенно) вызывает у животных фазные изменения электроэнцефалограммы, сопровождающиеся в начале его действия значительными сдвигами вегетативных показателей (дыхание, ритм сердца), аналогичными тем, которые возникают под влиянием серотонина.

Исследованиями Monnier и его сотрудников (Monnier и Tissot, 1958; Gangloff и Monnier, 1958) было показано, что резерпин вызывает длительную электрографическую реакцию активации электроэнцефалограммы на фоне сниженной двигательной активности ненаркотизированных кроликов, что, как мы видели, является характерным также и для серотонина.

Наряду с этим известно, что резерпин вызывает высвобождение серотонина из связанной формы. Pletscher с соавторами (1955, 1956) установили, что внутривенное введение кроликам резерпина (5 мг/кг) вызывает резкое снижение содержания серотонина в кишечнике, тромбоцитах и головном мозгу животных. Снижение серотонина наблюдалось в течение 16 часов, когда концентрация его снижалась в 10 раз по сравнению с исходным уровнем. Столь низкая концентрация серотонина в тканях оставалась на протяжении 30 часов, после

чего она начинала увеличиваться и достигала нормального уровня лишь на 5—7-й день после инъекции препарата. При этом мозг оказался более чувствительным к действию резерпина. Заметное снижение серотонина мозга наблюдалось уже через 10 минут после введения препарата, а через 30 минут концентрация серотонина мозга снижалась на 80%. Уменьшение серотонина мозга наблюдалось даже при введении меньших доз резер-

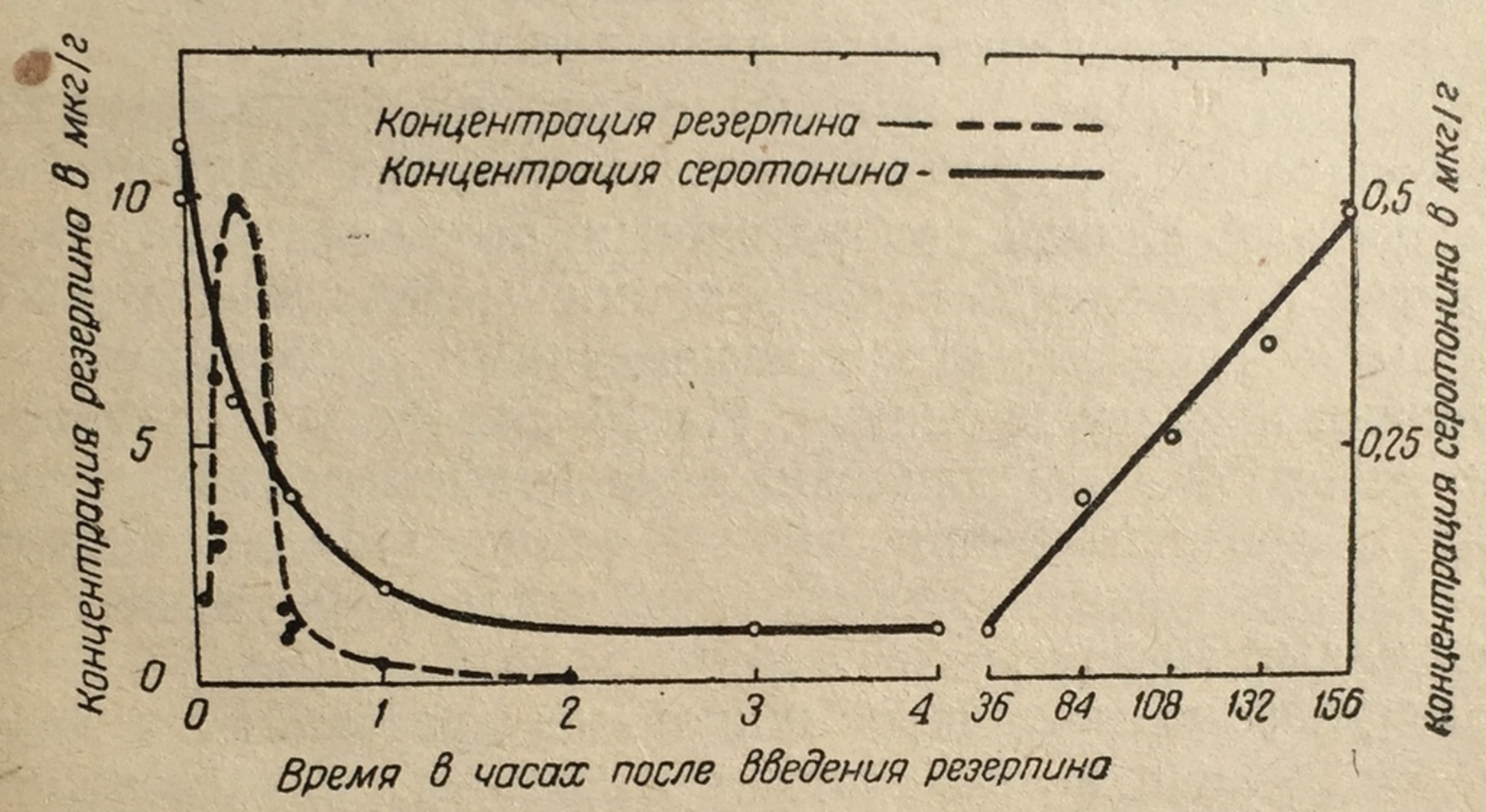


Рис. 29. Соотношение концентрации резерпина и серотонина в мозгу кролика в разное время после внутривенного введения резерпина (5 мг/кг). Каждая точка представляет результат наблюдений на одном кролике (Shore с соавторами, 1957).

пина (0,1 мг/кг). Исследование соотношений во время изменений концентраций в мозгу животных серотонина и резерпина с фармакологическим действием последнего показало, что максимальное увеличение резерпина в мозгу наблюдается через 10 минут после его инъекции, что совпадает с началом его фармакологического действия. Оно выражается в седативном эффекте, гипотермии, гипотензии и миозисе. Затем концентрация резерпина в мозгу животных быстро уменьшается, и через 2—4 часа его уже нельзя обнаружить. К этому времени наблюдается максимальный фармакологический эффект резерпина и снижение содержания серотонина (рис. 29). Низкий уровень содержания серотонина и фармакологический эффект резерпина сохраняются около 2 дней, после чего содержание серотонина в мозгу увеличивается, а фармакологический эффект резерпина уменьша-

ется. Таким образом, центральное действие резерпина совпадат с изменениями концентрации серотонина в тканях мозга, а не с изменениями концентрации в нем резерпина (Hess с соавторами, 1956; Shore с соавторами, 1957).

Подтверждением того, что резерпин оказывает свое действие через серотонин также является тот факт, что снижение серотонина в мозгу животных наблюдалось только под влиянием тех алкалоидов раувольфии, которые оказывали седативное действие.

Сравнительный анализ влияния на концентрацию серотонина мозга различных алкалоидов раувольфии, проведенный Shore с сотрудниками, позволил установить наличие определенной корреляции между седативным эффектом этих веществ и изменениями содержания серотонина в мозгу кроликов. Из 15 алкалоидов раувольфии только 5 вызывали снижение концентрации серотонина мозга. Это были именно те алкалоиды, внутривенное введение которых вызывало у животных седативный эффект.

Регулярное введение животным резерпина в течение нескольких дней приводит к полному исчезновению из тканей связанного серотонина, восстановление которого наблюдается лишь по прошествии некоторого времени с момента последней инъекции резерпина.

На участие серотонина в механизме действия резерпина указывает также тот факт, что после однократного его введения у животных в течение 12 часов наблюдается увеличение в моче концентрации 5-оксииндолуксусной кислоты. Вторая дача резерпина через 24 часа после первой вызывает меньшее увеличение 5-оксииндолуксусной кислоты. Это указывает на то, что основные запасы серотонина расходуются после первой дачи резерпина и они еще не восстанавливаются к моменту вторичного введения резерпина, в то время как синтез и распад вновь образующегося серотонина продолжается (Shore с соавторами, 1955, 1957).

Аналогичная закономерность наблюдалась у больных при лечении резерпином. В первые дни лечения содержание 5-оксииндолуксусной кислоты в моче увеличивалось, но потом оно снижалось и выделение ее продолжалось на прежнем уровне. При этом, как показали исследования Haverbach с соавторами (1957), у боль-

ных, леченных резерпином, снижалась концентрация серотонина в крови.

Приведенные экспериментальные и клинические наблюдения, казалось бы, свидетельствуют, что седативное действие резерпина в организме осуществляется опосредованно через серотонин. Однако эта точка зрения не является окончательной. Рядом исследователей было показано, что резерпин снижает не только концентрацию серотонина мозга, но и содержание в нем норадреналина (Karki и Paasonen, 1959). Это дает основание полагать, что в седативном эффекте резерпина может также участвовать его влияние и на обмен норадреналина.

Против участия серотонина в центральном эффекте резерпина говорят также наблюдения Bianchi (1957), изучавшего влияние серотонина и резерпина на действие судорожных веществ. Он установил, что резерпин в сочетании с камфарой вызывает у мышей тонические судороги, выражавшиеся резкой экстензией задней конечности, в то время как одна камфара вызывала только клонические судороги.

Серотонин, введенный перед камфарой, не вызывал тонических судорог, но и не противодействовал тоническим судорогам, вызывавшимся резерпином. Если бы эффект резерпина осуществлялся через высвобождение серотонина, то следовало бы ожидать, что введение экзогенного серотонина должно было сопровождаться тем же эффектом, что и введение резерпина. Очевидно, что вопрос об участии серотонина в механизме действия резерпина нуждается в дальнейших исследованиях.

Среди препаратов, получивших за последние годы применение в психиатрической клинике, определенное место заняли ингибиторы моноаминооксидазы. К ним относятся ипразид (ипрониазид, или марсилид), нардал, имизин, дифенилэтилгидразин, транилципромин и др. Систематическое введение этих веществ вызывает у некоторых больных повышение двигательной активности, улучшение настроения, бодрость, в связи с чем эти препараты используют при лечении депрессивных состояний различного происхождения (А. В. Снежневский, В. Е. Галенко и Р. А. Наджаров, 1961, и др.).

Положительный эффект действия ингибиторов моноаминооксидазы наблюдался при нарколепсии

(А. М. Вейн, И. Л. Вайсфельд, Л. П. Латаш, 1962). Указанные авторы отметили, что при длительном применении ипразид (50 мг один раз в сутки) вызывал у больных нарколепсией урежение приступов засыпания и улучшение ночного сна, сопровождавшиеся нормализацией электроэнцефалограммы. В период лечения ипразидом у больных снижалось количество выделяемой с мочой 5-оксииндолуксусной кислоты, что рассматривается как результат задержки распада серотонина. После прекращения дачи препарата количество 5-оксииндолуксусной кислоты в моче увеличивалось.

Наибольшее распространение в терапии депрессивных состояний получил ипрониазид (марсилид), опыт лечения которым был обобщен на специальном симпозиуме, состоявшемся в 1957 г. в Нью-Йорке (Maurer, 1958).

Последующий опыт показал, что улучшение состояния больных под влиянием ипрониазида наступает далеко не у всех больных, в связи с чем показания и противопоказания к его применению еще не установлены. Подробный анализ этого вопроса дан в монографии Г. В. Столярова (1964).

Терапевтический эффект ипрониазида и других ингибиторов моноаминооксидазы при депрессивных состояниях рассматривается большинством исследователей как результат накопления в мозгу серотонина и норадреналина. В основу такого представления положены экспериментальные наблюдения на животных, показавшие, что введение ипрониазида сопровождается повышением концентрации моноаминов мозга.

Udenfriend с сотрудниками (1957) установили, что введение животным ипрониазида значительно (в 2—3 раза) увеличивает количество эндогенного серотонина мозга, не оказывая существенного влияния на его периферическое депо (тотальное определение серотонина в теле мышей). Теми же исследователями было показано, что ипрониазид резко усиливает эффект 5-окситриптофана.

Сравнительный анализ влияния систематического введения ипрониазида на содержание серотонина и норадреналина в мозгу белых крыс, проведенный Green с сотрудниками (1962), позволил установить некоторое различие в действии этого препарата на процесс накоп-

ления указанных веществ. Однократное введение ипрониазида вызывало значительное увеличение в мозгу как серотонина, так и норадреналина. Однако при систематическом его введении количество серотонина мозга продолжало нарастать, в то время как количество норадреналина оставалось таким же, как и после однократного введения ипрониазида.

Shore с сотрудниками (1958) установили, что дача ипрониазида людям в дозе от 80 до 435 мг в день значительно увеличивает количество серотонина в тромбоцитах.

Систематическое введение ипрониазида вызывало изменение поведенческого эффекта 5-окситриптофана у голубей. При этом имела место корреляция степени этих изменений с активностью моноаминооксидазы мозга (Aprison, Ferster, 1961).

Ипрониазид оказывает также большое влияние на эффект резерпина. Вместо обычной для резерпина реакции успокоения при комбинированном его действии с ипрониазидом наблюдается резкое усиление двигательной активности (Tissot, Monnier, 1958). Анализ содержания серотонина и норадреналина при комбинированном действии резерпина с ингибиторами моноаминооксидазы (ипрониазид, тетрабеназин) показал, что на фоне действия ипрониазида наблюдается менее значительное падение концентрации этих веществ, чем при действии одного резерпина. Введение же ипрониазида после резерпина вызывало даже увеличение норадреналина и серотонина мозга (Pletscher, 1957).

Все это дает основание предполагать, что антидепрессивный эффект ингибиторов моноаминооксидазы определенным образом связан с обменом серотонина и катехоламинов мозга.

Представляет большой интерес вопрос о связи метаболизма серотонина с действием хлорпромазина (аминазина), получившего широкое применение в психиатрической практике. Проведены наблюдения относительно изменения содержания серотонина в крови и содержания 5-оксииндолуксусной кислоты в моче у психически больных в процессе лечения аминазином. При этом получены данные, указывающие на изменения содержания серотонина в крови и уменьшение выделения 5-оксииндолуксусной кислоты с мочой у больных, ле-

ченных аминазином (А. В. Скугаревский, 1962). Эти данные нуждаются в систематизации и дальнейшем анализе с учетом эффекта терапии.

Экспериментальное изучение связи действия аминазина на центральную нервную систему с изменениями содержания серотонина в нервной ткани не показало прямой зависимости. Однако в литературе имеются данные о влиянии аминазина на эффект биологически активных веществ, играющих важную роль в обмене серотонина, в частности об извращении эффектов резерпина и ингибиторов моноаминооксидазы (Gey и Fletscher, 1961; Paasonen, 1963).

Представленные данные свидетельствуют о связи действия указанных фармакологических препаратов, нашедших широкое применение при лечении психически больных, с метаболизмом серотонина, и привлекают интерес к вопросу о роли эндогенных веществ нейротропного действия в механизме действия психофармакологических средств. В свете представлений о роли серотонина в процессах обмена ткани мозга этот вопрос подлежит дальнейшему экспериментальному изучению.

Наряду с этим приведенные экспериментально-клинические наблюдения относительно влияния серотонина, его антагонистов и аналогов на психическую функцию человека подтверждают точку зрения об участии серотонина в этой функции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в монографии материалы свидетельствуют о чрезвычайно широком диапазоне влияния серотонина на функции различных физиологических систем организма. Обобщение этих материалов сделано в соответствующих главах монографии. Поэтому, не желая повторяться, в заключение хотелось бы остановиться только на трех основных вопросах, связанных с пониманием функции серотонина в организме.

Первым на них является вопрос о соотношении непосредственного и опосредованного через нервную систему действия серотонина на функцию отдельных органов и систем организма.

Свойство серотонина вызывать сокращение гладкой мускулатуры, естественно, может быть одной из причин функциональных изменений различных органов. В частности, это свойство может иметь существенное значение для состояния тонуса гладкой мускулатуры кровеносных сосудов. Однако только этим обстоятельством невозможно объяснить всего разнообразия регионарных сосудистых реакций, возникающих под влиянием серотонина. Несомненно, что механизм действия серотонина на функцию различных органов и систем оказывается значительно сложнее, и его эффект в значительной мере обусловлен рефлекторными механизмами. Об этом, в частности, свидетельствуют приведенные в монографии экспериментальные данные о высокой чувствитель-

ности к серотонину различных рефлексогенных зон сосудистого русла.

Самостоятельный интерес представляет вопрос о непосредственном действии серотонина на различные структуры центральной нервной системы. Представление о непроходимости серотонина через гемато-энцефалический барьер обоснованно результатами опытов с внутривенным и внутриартериальным введением экзогенного серотонина. Однако это ни в коей мере не опровергает возможности центрального действия серотонина, образующегося в самом организме. В пользу этого свидетельствуют данные о наличии в определенных структурах мозга больших концентраций эндогенного серотонина и ферментов, участвующих в его биосинтезе и метаболизме (5-окситриптофандекарбоксилаза, моноаминооксидаза).

Как было показано выше, наибольшие концентрации серотонина в мозгу животных и человека обнаружены в структурах среднего мозга и гипоталамуса. Это дает основание предполагать определенную роль серотонина в регулирующей функции этих мозговых структур.

В связи с этим наши данные, свидетельствующие об изменениях функционального состояния определенных областей гипоталамуса под влиянием экзогенного серотонина и о наличии в нем серотонинергических структур, дают основание полагать, что интенсивность образования серотонина в этой области мозга является одним из механизмов регуляции вегетативных функций организма.

Вторым вопросом, подлежащим обсуждению, является вопрос о регуляторных свойствах серотонина.

Как было показано, серотонин способен оказывать противоположно направленные влияния на отдельные органы и системы организма в зависимости от их функционального состояния и фазы своего действия. В опытах Haddy с сотрудниками был обнаружен различный эффект серотонина в отношении артериального давления денервированной конечности собаки в зависимости от исходного состояния тонуса сосудов. В наших опытах была установлена возможность различного влияния серотонина на сердечную деятельность в зависимости от функционального состояния сердца. Эти и другие наблюдения свидетельствуют, что серотонин может усили-

вать влияние как симпатической, так и парасимпатической нервной системы. Это обусловливает возможность его участия в основных регуляторных системах организма. Выяснение конкретной формы этого участия в регуляции отдельных органов и физиологических систем нуждается в дальнейших экспериментальных исследованиях. Перспектива таких исследований представляется чрезвычайно интересной в связи с возможной ролью нарушений метаболизма серотонина в генезе патологических процессов.

Наконец, последним вопросом, выдвигаемым нами для обсуждения, является вопрос о роли серотонина в трофической функции нервной системы.

Проблеме трофической функции нервной системы большое внимание уделял И. П. Павлов. Ее значение для патологии было всесторонне раскрыто в исследованиях А. Д. Сперанского и его школы. С именем А. Д. Сперанского связано плодотворное развитие идей нервизма применительно к проблемам патологии.

Согласно взглядам А. Д. Сперанского, трофическая функция нервной системы не связана только с каким-либо одним ее отделом. Любая форма нервной деятельности является в то же время выражением трофической функции нервной системы в том смысле, что любой нервный импульс неразрывно связан с метаболизмом как самой нервной ткани, так и иннервируемых ею структур. Это означает, что нервные влияния на другие ткани осуществляются через комплекс сложных био-физико-химических процессов, обеспечивающих единство процесса возбуждения и специфической физиологической функции этих тканей на клеточном уровне. В свете современных представлений о внутриклеточных процессах становится очевидным, что нервная система обеспечивает необходимый уровень функциональной деятельности клеток иннервируемых тканей через энергетические внутриклеточные процессы, тесно связанные с определенными внутриклеточными структурами, их формированием и обновлением, происходящим с участием генетического аппарата клеток.

Существенная роль в координации указанных внутриклеточных процессов, по-видимому, принадлежит веществам, образующимся в процессе метаболизма нервных клеток, т. е. нейротропным веществам эндогенного

происхождения. К их числу относится и серотонин, роль которого во внутриклеточных процессах, таким образом, является одним из звеньев трофической функции нервной системы.

Дальнейшее изучение роли серотонина и других нейротропных веществ эндогенного происхождения в нейрогуморальной регуляции функций организма составляет увлекательную перспективу исследований конкретных механизмов трофической функции нервной системы.

ЛИТЕРАТУРА

Александрюк С. П. Роль серотонина (5-окситриптамина) в регуляции двигательной активности гельминтов на примере лигул и аскарид. Автореф. канд. дисс. М., 1964.

Анохин П. К. Современные представления о физиологических механизмах центрального действия наркотиков. В кн.: И. С. Жоров. Общее обезболивание в хирургии. М., 1959, стр. 38.

Анохин П. К. Нейрофизиологические основы электрической активности коры головного мозга. В кн.: Современные проблемы электрофизиологических исследований нервной системы. Изд-во «Медицина», 1964, 132.

Арутюнян Г. С., Машковский М. Д., Рощина Л. Ф. Фармакология и токсикология, 1963, 6, стр. 650.

Банщиков В. М., Столяров Г. В. Журнал невропатологии и психиатрии им. Корсакова, 1961, 6, 934.

Блинкова Т. П., Ноздрачев А. Д. Действие серотонина на условнорефлекторную деятельность птиц. В кн.: Исследования по эволюции нервной системы. Л., 1959, стр. 220.

Вавилова Н. М., Клявина М. П., Образцова Г. А. Журнал высшей нервной деятельности, 1963, 13, 1, 81.

Вейн А. М., Вайсфельд И. Л., Латаш Л. П. Новые психотонические средства в терапии нарколепсии. Материалы X Всесоюзной конференции фармакологов. Волгоград, 1962, 71.

Векшина Н. Л. Влияние длительного раздражения передних отделов гипоталамуса электрическим током на концентрацию серотонина в крови, оттекающей от мозга. 11-я конференция молодых ученых Института нормальной и патологической физиологии АМН СССР, рефераты работ, 1965, 19.

Воробьева А. И., Кононяченко В. А., Миансарян И. Т. Терапевтический архив, 1965, 37, 1, 14.

Воронина М. Л. и Тушмалова Н. А. Журнал высшей нервной деятельности. 1963, 13, 6, 1071.
Галенко В. Е., Наджаров Р. А. Журнал невропатологии и психиатрии им. Корсакова, 1961, 7, 1099.
Гилев А. П. Влияние серотонина и его антагонистов на рецепторы сердца. В кн.: Современные проблемы фармакологии. М., 1963, 247.
Горкин В. З. Вестник АМН СССР, 1962, 9, 28.
Гращенков Н. И. Гипоталамус, его роль в физиологии и патологии. Изд-во «Наука». М., 1964.
Гращенков Н. И. (ред.). Адреналин и норадреналин. Изд-во «Наука», 1964.
Гращенков Н. И. и Кассиль Г. Н. (ред.). Физиология и патология диэнцефальной области головного мозга. Изд-во АН СССР. М., 1963.
Громаковская М. М. Роль серотонина в действии центральной нервной системы на работоспособность нервно-мышечного аппарата. Доклады АН СССР, 1961, 140, 3, 724.
Громаковская М. М. К вопросу о механизме действия серотонина на работоспособность нервно-мышечного препарата. Доклады АН СССР, 1962, 144, 1, 238.
Громова Е. А., Ткаченко К. Н. К вопросу о роли серотонина в генезе аритмий сердца. Пленум правления по проблеме «Аритмии сердца». Тезисы докладов. Л., 1964, 17.
Громова Е. А., Ткаченко К. Н. Докл. АН СССР, 1965, 165, 717.
Громова Е. А., Ткаченко К. Н., Федоров Б. М., Проводина В. Н. Роль серотонина в деятельности нормального и патологически измененного сердца. В кн.: Патофизиология сердечно-сосудистой системы (материалы IV Всесоюзной конференции патофизиологов). Тбилиси, 1964, т. I, стр. 33.
Громова Е. А., Ткаченко К. Н., Проводина В. Н. Активирующее влияние гипоталамуса на кору головного мозга. X съезд Всесоюзного физиологического общества. Ереван, 1964, т. II, 232.
Громова Е. А., Ткаченко К. Н., Проводина В. Н. О роли серотонина в гипоталамокортикальных влияниях. В кн: Физиология и патофизиология гипоталамуса. Изд-во «Наука», 1966, стр. 153.
Громова Е. А. и Скуратова С. А. Физиологический анализ влияния серотонина на двигательную функцию организма. Известия АН СССР, сер. биол., 1965, стр. 103.
Закусов В. В. Фармакология и токсикология, 1963, 2, 131.
Закусов В. В., Каверина Н. В., Маркова Г. А., Митрофанов В. С. Кардиология, 1964, 4, стр. 5.
Захаревский А. С. Влияние некоторых производных индола на нервную систему. Автореф. докт. дисс., 1963.
Иванова Р. А., Ларичева К. А., Мильштейн Г. И. Журнал невропатологии и психиатрии имени С. С. Корсакова, 1962, 62, 9, 1359.
Ильюченок Р. Ю. Электрофизиологическое изучение нейро-гуморальных механизмов ретикулярной формации ствола мозга. Автореф. докт. дисс. Томск, 1963.

Ильюченок Р. Ю., Назаров Л. А., Дьяченко В. Ф. Электрофизиологическое изучение центрального действия серотонина и его предшественника 5-окситриптофана. Материалы 10-й Всесоюзной конференции фармакологов. Волгоград, 1962, 140.

Ильюченок Р. Ю., Назаров Л. А. Взаимоотношения серотонина с центральными адрено- и холинореактивными системами в механизме активации электроэнцефалограммы. Доклады АН СССР, 1962, 146, 5, 1237.

Ильюченок Р. Ю., Назаров Л. А. К механизму центрального действия серотонина. Доклады АН СССР, 1963, 5, 1217.

Ишимова Л. М., Ци Ию-вей, Чио Фу-уй. Патологическая физиология и экспериментальная терапия, 1959, 3, 5, 19.

Коган А. Б. О связи электрической активности с обменнохимическими изменениями в возбужденных клетках. В кн.: Электрофизиология нервной системы, 1963, 194.

Кочерга В. И. Влияние серотонина на обмен нуклеиновых кислот в головном мозгу животных. Автореф. канд. дисс. Киев, 1963; III Всесоюзная конференция по биохимии нервной системы. Сборник докладов, 1963, стр. 347.

Коштоянц Х. С. Об особенностях нервной регуляции и действия медиаторов у моллюсков. Известия АН Армянской ССР, 1957, 10, 7, 13.

Кузьмицкий Б. Б. Влияние 5-окситриптофана на условные рефлексы у белых крыс. Материалы 10-й Всесоюзной конференции фармакологов. Волгоград, 1962, 180.

Кушелевский Б. П., Кокосов А. Н. Кардиология, 1961, 5, 46.

Лагутина Н. И., Ларичева К. А., Мильштейн Г. И., Норкина Л. Н. Журнал высшей нервной деятельности, 1963, 13, 4, 638.

Ландо Л. И., Захарьин Ю. Л., Крупенина Л. Б. Журнал невропатологии и психиатрии им. Корсакова, 1962, 62, 1, 99.

Манухин Б. Н., Бузников Г. А. Физиологический журнал СССР, 1960, 46, 9, 1160.

Маркова И. В. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1962, 12, 61.

Машковский М. Д. Журнал невропатологии и психиатрии имени Корсакова, 1959, 59, 4, 385.

Машковский М. Д. Фармакологические исследования в ряду производных индола. В кн.: Современные проблемы фармакологии. М., 1963, 24.

Машковский М. Д., Арутюнян Г. С. Фармакология и токсикология, 1963, 1, 10.

Машковский М. Д., Рощина Л. Ф. Журнал невропатологии и психиатрии имени С. С. Корсакова, 1962, 62, 10, 1508.

Машковский М. Д., Яковлева А. И., Шахназарова Н. Г. Фармакология и токсикология, 1961, 1, 44.

Меньшиков В. В. и Бассалык Л. С. Кардиология, 1963, 2, 83.

Могилевский А. Я. Успехи современной биологии, 1960, 50, 3(6), 332.

Новикова Л. А., Фарбер Д. А. Физиологический журнал СССР, 1959, 45, 11, 1293.

Ноздрачев А. Д. Некоторые данные о действии серотонина на центральную нервную систему. В кн.: Исследования по эволюции нервной деятельности. Л., 1959, 217.
Ноздрачев А. Д. Физиологический журнал СССР, 1961, 1, 115.
Ноздрачев А. Д. Успехи современной биологии, 1962, 54, 2 (5), 129.
Парин В. В. Роль легочных сосудов в рефлекторной регуляции кровообращения. М., Медгиз, 1946.
Парин В. В., Антипов В. В., Раушенбах М. О., Саксонов П. П., Шашков В. С., Чернов Г. А. Изменения концентрации серотонина в крови животных под влиянием ионизирующей радиации и динамических факторов космического полета. Известия АН СССР, сер. биол., 1965, 1, 3.
Пасхина Т. С. Вопросы медицинской химии, 1960, 6, 447.
Петрова М. Ф., Меньшиков П. Г. Журнал общей химии, 1961, 2413.
Пидевич И. Н. Влияние анальгетических и нейроплегических средств на коронарный хеморефлекс. Автореф. канд. дисс. М., 1962.
Пидевич И. Н. Поиски антагонистов серотонина по действию на рецепторы сердца. В кн.: Современные проблемы фармакологии. М., 1963, 258.
Полянский В. Б. Журнал высшей нервной деятельности, 1963, 13, 2, 301.
Попененкова З. А. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1961, 2, 32.
Попененкова З. А. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1964, 3, 59.
Попова Н. К., Ильюченок Р. Ю., Сергиевский В. С. Влияние ипразида на экспериментальный инфаркт миокарда. Материалы 10-й Всесоюзной конференции фармакологов. Волгоград, 1962, 284.
Попова Н. К., Ильюченок Р. Ю., Сергиевский В. С. Фармакология и токсикология, 1964, 454.
Проводина В. Н., Громова Е. А. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1966, 8.
Пухальская Е. Г. Проблема серотонина и рак. Вестник АМН СССР, 1960, 12, 61.
Раушенбах М. О., Чернов Г. А. Проблемы гематологии, 1959, 3, 3.
Ройтбак А. И. Вызванные потенциалы коры больших полушарий. В кн.: Современные проблемы электрофизиологических исследований нервной системы. Изд-во «Медицина», 1964, 164.
Рощина Л. Ф. Влияние 5-метокситриптамина, N-ацетил-5-метокситриптамина и 5-этокситриптамина на биоэлектрическую активность головного мозга. Материалы 10-й Всесоюзной конференции фармакологов. Волгоград, 1962, 304.
Семенов Л. Ф. Медицинская радиология, 1960, 5, 47.
Семенов Л. Ф., Ларионов Л. Ф., Петрова М. Ф., Пухальская Е. Г., Зейтунян К. А. Медицинская радиология, 1963, VIII, 4, 58.
Скугаревский А. Ф. Здравоохранение Белоруссии, 1962, 6, 45.
Снежневский А. В. Клиническая медицина, 1961, 10, 126.

Сперанский А. Д. Элементы построения теории медицины, 1935, 273.
Столяров Г. В. Лекарственные психозы. М., 1964.
Суворов Н. Н., Мурашева В. С. Новый синтез триптаминов. Медицинская промышленность СССР, 1961, 1, 6.
Суворов Н. Н. Журнал всесоюзного химического общества имени Менделеева, 1964, 9, 4, 395.
Утешев Б. С. Фармакология и токсикология, 1964, 3, 293.
Фан Тянь-ци. Сравнительный анализ физиологической роли серотонина в нервной системе. Автореф. канд. дисс. М., 1959.
Федоров Н. А., Липац А. А. Патологическая физиология и экспериментальная терапия, 1960, 4—5, 8.
Чернов Г. А. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1959, 47, 8, 59.
Чернов Г. А. Медицинская радиология, 1960, 6, 75.
Чернов Г. А., Липац А. А. Патофизиология и экспериментальная терапия, 1958, 2, 4, 57.
Чернов Г. А., Орлова Л. Д. Проблемы гематологии и переливания крови, 1960, 5, 2, 21.
Черногоров И. А. Терапевтический архив, 1964, 1, стр. 32.
Чотоев Ж. А. Влияние серотонина на окислительный и углеводно-фосфорный обмен мышцы сердца. Автореф. канд. дисс. М., 1964.
Шашков В. С., Кузнец Е. И. Фармакология и токсикология, 1961, 6, 675.
Шумилина А. И. Физиологический журнал СССР, 1959, 45, 10, 1176.
Энгельгардт В. А. Успехи химии, 1959, 28, 9, 1011.

Amin A. H., Grawford T. B. B., Gaddum J. H. J. Physiol., 1954, 126, 596.
Anderson E. G., Bonnycastle D. D. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1960, 130, 138.
Angelucci L. Brit. J. Pharmacol., 1956, 11, 161.
Arrison M. H., Ferster C. B. J. Neurochem., 1961, 6, 350.
Attinger E. O. Arch. int. Pharmacodyn., 1960, 125, 3—4, 463.
Aviado D. M. Am. J. Physiol., 1960, 198 (5), 1032.
Axelrod J., Weissbach H. Science, 1960, 131, 1312.
Bacq Z. M., Herve A. Schweiz. med. Wschr., 1952, 82, 1018.
Banterle C., Buccomino B. Riforma medica, 1962, 40, 1108.
Beleslin D., Varagic V. Arch. int. pharmacodyn., 1960, 128, 1—2, 100.
Benetato Gr., Tomus L., Grosu L., Bubuianu E. J. Physiol. (Paris), 1961, 53, 603.
Bertler Ake. Acta physiol. Scand., 1961, 51, 97.
Bhargava K. P., Tangri K. K. Brit. J. Pharmacol., 1959, 14, 411.
Bianchi C. Nature (London), 1957, 179, 4552, 202.
Bock K. D., Dengler H., Kuhn H. M. u. Matthes K. Arch. exp. Path. Pharmak., 1957, 230.
Bogdansky D. F., Pletscher A., Brodie B. B. a. Udenfriend S. J. Pharmacol. Erp. Ther., 1956, 117, 82.
Bonnycastle D. D., Giarman N. J., Passonen M. K. Brit. J. Pharmocol., 1957, 12, 228.

Bonnycastle D. D., Paasonen M. K., Giarman N. J. Nature, 1956, 178, 990.
Boru G. V. R., Ingram G. J. S., Stacey R. S. Brit. J. Pharmacol., 1958, 13, 62.
Böszörményi Z., Dér P., Nagy T. J. Ment. Sci., 1959, 105, 171.
Braun K., Stern S. Am. J. Physiol., 1961, 201, 369.
van den Brenk, Elliot K. Nature, 1958, 182, 1506.
Bogdansky D. F., Pletscher A., Brodie B. B. a. Udenfriend S. J. Pharmacol. a. exp. Ther., 1956, 117, 82.
Bogdansky D. F., Weissbach H., Udenfriend S. J. Pharmacol. a. exp. Ther., 1958, 122, 182.
Brengelmann J. C., Pare C. M. B., Sandler M. J. Ment. Sci., 1958, 104, 1237.
Brodie B. B., Pletscher A., Shore P. A. Science, 1955, 122, 968.
Brodie B. B., Shore P. A. Ann. N. J. Acad. Scien., 1957, № 66, 631.
Brown B. Ann. N. J. Acad. Sci., 1957, 66, 3, 677.
Brune G., Himwich H. E. Science, 1961, 133, 190.
Bulle P. H. Science, 1957, 126, 24.
Buscaino G. A., Radicchi M., Stefanachi L. Acta neurol. (Napoli), 1958, 13, 44.
Buscaino G. A., Stefanachi L. Acta Neurol. (Napoli), 1958, 13, 156.
Buscaino G. A., Stefanachi L. Arch. Neurol. Psychiat., 1958, 80, 1, 78.
Cahn J., Pierre R., Georges G. Compt. rend. Soc. Biol., 1956, 150, 2, 290.
Cahn J., Herold M., Georges G., Pierre R. Thérapie, 1958, 13, 3, 464.
Carlsson A., Falck B. a. Hillarp N. A. Acta Physiol. Scand., 1962, 56, Suppl. 196, 1—28.
Carlsson A., Falck B., Fuxe K. a. Hillarp N. A. Acta Physiol. Scand., 1964, 60, 112.
Cerletti A., Weidmann H. Arch. Int. Pharmacodyn., 1962, 139, 177.
Ceserman T. J. clin. exp. Psychopath. Spec. Suppl., 1958, 19, 169.
Collier H. O. J., Chesher G. B. Brit. J. Pharmacol., 1956, 11, 186.
Comroe J. H., van Lingen B., Stroud R. C., Roncoroni A. Am. J. Physiol., 1953, 173, 379.
Cook L., Weidley E. Ann. N. J. Acad. Sci., 1957, 66, 740.
Cossio P. Am. Heart J., 1958, 56, 113.
Costa E. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1956, 91, 39.
Costa E., Aprison M. H. J. Nerv. ment. Dis., 1958, 126, 289.
Costa E., Pscheidt G. R., van Meter W. G., Himwich H. E. J. Pharmacol. exp. ther., 1960, 130, 1, 81.
Curtis H. J., Bard C. Intercortical connection of the corpus callosum., 1939, 126, 473.
Curtis D. R., Davis R. Nature, 1961, 192, 4807, 1083.
Dahlström A. a. Fuxe K. Acta Physiol. Scand., 1964, 60, 293.
Dahlström A. a. Fuxe K. Acta Physiol. Scand., 1964, 62, Suppl. 232, 1—51.

Dalgliesh C. E., Toh C. C., Work T. S. J. Physiol. (Lond.), 1953, 120, 298.
Dewes G. S., Comroe J. H. Physiol. Rev., 1954, 34, 167.
Distefano V., Leary D. E., Feldman J. Fed. Proceed., 1956, 15, 417.
Domer F. R., Longo V. G. Arch. Int. Pharmacodyn., 1962, 136, 1—2, 204.
Erspamer V. Arch. Exp. Path. Pharmac., 1940, 126, 343.
Erspamer V. Pharmacol. Rev.. 1954, 6, 4, 125.
Erspamer V. J. Physiol., 1955, 127, 118.
Erspamer V. Progress in drug research, 1961, 3, 152.
Erspamer V., Asero B. Nature. Lond., 1952, 169, 800.
Falck B. Acta Physiol. Scand., 1962, 56, Suppl. 197, 1—26.
Falck B., Hillarp N. A., Thieme G., Torp A. J. Histochem. Cytochem., 1962, 10, 348.
Fänge R. Experientia, 1955, 11, 4, 156.
Fastier F. N., Speden R. N., Hendrieka Waal. Brit. J. Pharmacol., 1957, 12, 251.
Fauda C., Candiani C. Minerva med., 1959, 50, 47, 1924.
Feldberg W., Sherwood S. J. Physiol., 1954, 123, 148.
Feldstein A., Hoagland H., Freeman H. J. nerv. ment. Dis., 1959, 129, 62.
Ferrero C. Therap. Umschau, 1959, 16, № 5, 169.
Floru R., Costin A., Sterescu-Volanschi. Stud. cercet. fisiol. Acad. RPR, 1958, 3/4, 521.
Franzen F. Z. Ges. inn. Med., 1963, 18/2, 76.
Freyburger W. A., Graham B. E., Rapport M. M., Seay P. H., Covier W. M., Swoap O. F. et Vander Brook M. J. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1952, 105, 80.
Gaddum J. H. J. Physiol. (Lond.), 1953, 121, 15.
Gaddum J. H. Ann. N. J. Acad. Sci., 1957, 66, 643.
Gaddum J. H., Giarman N. J. Brit. J. Pharmacol., 1956, 11, 88.
Gaddum J. H., Paasonen M. K. Brit. J. Pharmacol., 1955, 10, 474.
Gaddum J. H. a. Picarelli Z. P. Brit. J. Pharmacol., 1957, 12, 323.
Gaddum J. H., Vogt M. Brit. J. Pharmacol., 1956, 11, 175.
Galambos R. A. Prac. Nat. Acad. Sci. Wash., 1961, 471, 129.
Gangloff M., Monnier M. Helv. physiol. pharmacol. Acta, 1957, 15, 1, 83.
Garven J. D. Brit. J. Pharmacol., 1956, 11, 66.
Gessner P. K., McIsaac, W. M., Page I. H. Nature, 1961, 190, 179.
Gey K. F. a. Pletscher A. J. Pharmacol. exp. Ther., 1961, 133, 1, 18.
Gilbert R. P., Hinshaw L. B., Kuida H. a. Visscher M. B. Am. J. Physiol., 1958, 194, 165.
Gillespie L. Lr., Terry L. L., Sjoerdsma A. Am. Heart J., 1959, 58, 1, 1.
Ginzell K. H. a. Kottegoda S. R. Quart. J. Exper. Physiol., 1953, 38, 225.
Granowitz E., Pletscher A. Helv. med. Acta, 1957, 24, 21.
Green H. a. Sawyer J. L. Arch. int. Pharmacodyn., 1962, 135, 3—4, 426.

Green H., Sawyer J. L., Erickson R. W. a. Cook L. Proc. soc. Exp. Biol. Med., 1962, 109, 2, 347.
Grette K. Acta pharmacol. toxicol., 1957, 13, 2, 177.
Grinker R. R. a. Serota H. J. Neurophysiol., 1938, 1, 573.
Haddy F. J. Angiology, 1960, 11, 1, 21.
Haley T. J. Acta pharmacol., 1957, 13, 2, 107.
Hamlin K. E., Fischer F. E. J. Am. Chem. Soc., 1951, 73, 5007.
Hart R. E., Rodrignez J. M., Marrazzi A. S. Science, 1961, 134, 3491, 36.
Hardisty R. M., Stacey R. C. J. Physiol. (Lond.), 1955, 130, 711.
Haverback B. J., Dutcher T. F., Shore P. A., Tomich E. G., Terry L. L., Brodie B. B. New Engl. J. Med., 1957, 256, 8, 343.
Hess S. M., Shore P. A., Brodie B. B. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1956, 118, 84.
Heymans C. a. van den Heuvel-Heymans G. Arch. Int. Pharmacodyn., 1953, 93, 95.
Himwich W. A. a. Costa E. Fed. Proc., 1960, 19, 4, 838.
Hoagland H. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1957, v. 66, p. 445.
Hobbiger F. J. Physiol. (Lond.), 1958, 144, 2, 349.
Hollander W., Michelson A. L., Wilkins R. W. Circulation, 1957, 16, 2, 246.
Humphrey J. H., Jaques R. J. Physiol., 1954, 124, 305.
Hurwitz R., Campbell R. W., Gordon P. a. Haddy F. I. J. Pharmacol. exp. ther., 1961, 133, 1, 57.
Jacob J. et Poite-Bevierre M. Arch. int. pharmacodyn., 1960, 127, 1—2, 11.
Jensen H., Chen K. K. J. Biol. Chem., 1936, 116, 87.
Kaneko J., McCubbin J. W., Page I. H. Circulat. Res., 1960, VIII, 6, 1228.
Kärki N. T. a. Paasonen M. K. J. Neurochem., 1959, 3/4, 352.
Kataoka Kiyoshi. Japan. J. Physiol., 1962, 12, 6, 623.
Kobinger W. Arch. Exp. path. Pharmacol., 1958, 233, 6, 559.
Koella W. P. a. Czicman J. S. Am. J. Physiol., 1963, 204 (5), 873.
Koella W. P., Smythies J. R., Bull D. M. a. Levy C. K. Am. J. Physiol., 1960, 198, 1, 205.
Kveder S., McIsaac W. M. J. biol. Chem., 1961, 236, 3214.
Laborit H., Broussolle B., Perrimond-Trouchet R. C. R. Soc. Biol., 1957, 151, 5, 930.
Langendorff H., Langendorff M. a. Melching H. Strahlentherapie, 1964, 123, 2, 236.
Lerner A. B., Case J. D., Mori W., Wright M. R. Nature, 1959, 183, 1821.
Lerner A. B., Case J. D., Takahashi T. H. J. biol. Chem., 1960, 235, 1992.
Lerner A. B., Case J. D. a. Heinzelman R. V. J. Am. Chem. Soc., 1959, 81, 22, 6084.
Levy J., Michel-Ber E. J. Physiol. (Paris), 1956, 48, 1051.
Longo V. G. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1956, 116, 2, 198.
Loubatieres A., Sassine A. a. Mauche J. Compt. rend. soc. biol., 1955, 149, 1634.
Mac Canon D. M. a. Horvath S. M. Am. J. Physiol., 1954, 179, 131.

McCubbin J. W., Green J. H., Salmoiraghi G. C., Page J. H. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1956, 116, 191.
McCubbin J. W., Kaneko J., Page I. H. Circulat. Res., 1960, 8, 849.
McIsaac W. M., Khairallah Ph. A., Page J. H. Science, 1961, 134, 3480, 674.
McIsaac W. M. a. Page I. H. J. Biol. Chem., 1959, 234, 4, 858.
Mantegazzini P. Arch. int. Pharmacodyn., 1957, 112, 199.
Marczynski T. J., Jamaguchi N., Ling C. M., Grodzinska. Experientia, 1964, 20, 8, 435.
Marrazzi A. S., Hart E. R. EEG a. Clin. Neurophysiol., 1955, 7, 146.
Marrazzi A. S. a. Hart E. R. Science, 1955, 121, 364.
Master A. M. Am. Heart J., 1958, 56, 570.
Maurer H. Schweiz. med. Wschr., 1958, 88, 617.
Maxwell G. M., Castillo C. A., Cliford J. E., Crumpton C. W., Rowe G. G. Am. J. Physiol., 1959, 197, 736.
Mitoma C., Weissbach H., Udenfriend S. Arch. Biochem., 1956, 63, 122.
Monnier M. Arch. int. pharmacol. ther., 1960, 124, 3—4, 281.
Monnier M. et Krupp P. Arch. int. pharmacodyn., 1960, 127, 3—4, 337.
Monnier M., Tissot R. Helv. Physiol. Pharmacol. Acta, 1958, 16, 225.
Moussatche H. a. Cruz W. O. Arch. int. pharmacodyn., 1952, 91, 224.
Murphy J., Gellhorn E. J. Neurophysiol., 1945, 8, 341.
Murray M. R. Response of oligodendrocytes to serotonin. В кн.: Biology of Neurologia, USA, 1958, p. 176.
Nakay K. Nature, 1958, 181, 1734.
Paasonen M. K. Release of 5-hydroxytryptamine from Blood Platelets by chlorpromazine (CPZ). Second. internat. Pharmacological meeting. Biochemical Pharmocology conf. issue. Supplem., 1963, v. 12, p. 38.
Paasonen M. K. a. Vogt M. J. Physiol., 1956, 131, 617.
Page I. H. J. Pharmacol. Exp. ther., 1952, 105, 1, 58.
Page I. H. Bull. N. J. Acad. Med., 1952, 28, 131.
Page I. H. Physiol. Revs., 1958, 38, 2, 277.
Page I. H., McCubbin J. W. Am. J. Physiol., 1953, 174, 436.
Page I. H., McCubbin J. W. Circulat. Res., 1953, 1, 354.
Page I. H., McCubbin J. W. Am. J. Physiol., 1956, 184, 265.
Pare C. M. B., Sandler M., Stacey R. C. Lancet, 1957, 1, 551.
Parratt J. R., West G. B. J. Physiol., 1957, 139, 1, 27.
Peltola P. a. Leppönnen V. Annales medicinae Intern. Fennicie 1963, 52, 21.
Pineda A. a. Snider R. S. Neurology, 1963, 13, 2, 166.
Pletscher A. M., Shore P. A., Brodie B. B. Science, 1955, 122, 3165, 374.
Pletscher A. M., Shore P. A., Brodie B. B. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1956, 116, 1, 84.
Purpura D. P. Int. Rev. Neurobiol., 1, 47. Acad. Press., 1959.
Rapport M. M., Green A. A., Page I. H. Fed. Proc., 1947, 6, 184.

Rapport M. M., Green A. A., Page I. H. Science, 1948, 108, 329.
Reid G. J. Physiol., 1952, 118, 435.
Revsin A. M. a. Costa E. Am. J. Physiol., 1960, 198, 5, 959.
Richard A., McDonald M. D. Am. J. Physiol., 1955, 35, 297.
Rothballer A. B. EEG Clin. Neurophysiol., 1957, 9(3), 409.
Rudolph A. M., Kurland M. D., Auld P. A. M. a. Milton H. Paul. Am. J. Physiol., 1959, 197 (3), 617.
Salmoiraghi G. C., Page I. H., McCubbin. J. Pharmacol. exp. Ther., 1956, 118, 477.
Schmid E., Waltz H., Freund G. Arch. exp. Path. Pharmacol., 1956, 228, 307.
Schneider J. A. a. Jonkman F. F. J. Pharmacol. exp. ther., 1954, 111, 1, 84.
Senderoff E., Warner R. P. a. Baronofsky J. D. J. Thorac. Cardiovascular surg., 1962, 44, 1, 78.
Shaw E., Woolley D. W. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1954, 111, 43.
Shore P. A., Silver S. L., Brodie B. B. Science, 1955, 122, 284.
Shore P. A., Carlsson A., Brodie B. B. Feder. Proc., 1956, 15, 483.
Shore P. A., Pletscher A., Tomich E. G., Carlsson A., Kuntzman R. a. Brodie B. B. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1957, 66, 609.
Slater I. H., Davis K. H., Leary D. E., Boyd E. S. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1955, 113, 48.
Sloan J. W., Brooks J. W., Eisenman A. J. a. Martin W. R. Psychopharmacologia, 1963, 4, 4, 261.
Spies T. D., Stone R. E. J.A.M.A., 1952, 150, 1599.
Sullenberger I. W., Anlyan W. G., Weaver W. T., Durham N. C. Surgery, 1959, 46, 22.
Swank R. L., Fellman J. H. a. Hissen W. Circulation Res., 1963, 13, 392.
Swank R. L. a. Hissen W. Arch. Neurology, 1964, 10, 5, 468.
Swank R. L., Hissen W., Fellman J. H. Am. J. Physiol., 1964, 207 (1), 215.
Schweizer W., Planta P. Schweiz. med. Wschr., 1958, 88, 882.
Thorson A. H., Biorck G., Bjorkman G. a. Waldenstrom J. Am. Heart J., 1954, 47, 795.
Tissot R. et Monnier M. EEG Clin. Neurophysiol., 1959, 11, 675.
Toh C. C. J. Physiol., 1954, 126, 248.
Trendelenburg U. J. Pharmacol. a. Exp. Ther., 1960, 130, 450.
Trzebski. Acta physiol. Pol., 1962, 13, 77.
Twarog Betty M., Page I. H. Am. J. Physiol., 1953, 175, 157.
Twarog B. M. J. Cell. Comp. Physiol., 1954, 44, 1, 141.
Udenfriend S., Weissbach H. Fed. Proc., 1954, 13, 412.
Udenfriend S., Titus E. a. Weissbach H. J. Biol. Chem., 1955, 216, 499.
Udenfriend S., Bogdansky D. F., Weissbach H. Fed. Proc., 1956, 15, 493.
Udenfriend S., Bogdanski D. F., Weissbach H. В кн.: Metabolism of the Nervous system. London, 1957, 43.
Udenfriend S., Weissbach H., Bogdanski D. F. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1957, v. 120, 255.

Udenfriend S., Weissbach H., Bogdanski D. F. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1957, 66, 602.
Udenfriend S., Weissbach H., Bogdanski D. F. J. Biol. Chem., 1957, 224, 803.
Udenfriend S., Titus E., Weissbach H., Peterson R. E. J. Biol. Chem., 1956, 219, 335.
Vane V. R. Brit. J. Pharmacol., 1957, 12, 3, 344.
Vane V. R., Collier H. O. I., Corne S. J., Marley E., Bradecy P. B. Natrue, 1961, 191, 4793, 1068.
Waalkes T. P., Weissbach H., Bozicevich J., Udenfriend S. Proc. Soc. Exper. Biol. Med. Sci., 1957, 95, 479.
Waalkes T. P., Weissbach H., Bozicevich H., Udenfriend S. J. Clin. Invest., 1957, 36, 1115.
Walaszek E. I. World Neurology, 1961, 2, 7, 602.
Walaszek E., Abood L. G. Fed. Proc., 1957, 16, 133.
Walaszek E., Abood L. G. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 1959, 101, 37.
Walton R. P., Thompson W. L. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1959, 125, 202.
Weidmann H. et Cerletti A. Helvet. physiol. Acta., 1960, 18, 174.
Weil-Malherbe H. The passage of catecholamines through the blood brain barrier. Ciba found. symp. on adrenergic mechanisms. London, 1960, 421.
Weissbach H., Axelrod J. Federation Proc., 1960, 19.
Weissbach H., Redfield B. G., Axelrod J. Biochim. biophys. Acta., 1960, 43, 2, 352.
Weissbach H., Waalkes T. P., Udenfriend S. J. biol. chem., 1958, 230, 2, 865.
Welsh J. H. Nature, 1954, 173, 4411, 955.
Welsh J. H. Fed. Proc., 1954, 13, 162.
Welsh J. H. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1957, 66, 618.
Whittaker V. P. Biochem. J., 1959, 73, 4, 694.
Wilkins R. W. New Engl. J. Med., 1956, 255, 3, 115.
Wooley D. W. Science, 1962, 136, 3513, 330.
Wooley D. W., Shaw E. Science, 1954, 119, 587.
Zeller A., Barsky J., Berman E. J. Biol. Chem., 1955, 214, 267.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие 3

Введение 7

Глава I. **Распространение серотонина в природе и его обмен** 13

Глава II. **Роль серотонина в регуляции функций сердечно-сосудистой системы** 30

Концентрация серотонина в крови человека и животных 31
Роль серотонина в регуляции сосудистого тонуса 36
Влияние серотонина на деятельность сердца 48

Глава III. **Влияние серотонина на двигательную функцию организма** 76

Влияние серотонина на спонтанную двигательную активность и двигательные рефлексы животных 77
Взаимодействие серотонина с судорожными и антисудорожными веществами 92
Изменения концентрации серотонина в организме животных при повышенной двигательной активности 96

Глава IV. **Роль серотонина в деятельности центральной нервной системы** 102

Распределение серотонина в головном мозгу животных и человека 103
Образование серотонина при возбуждении различных ганглионарных структур 111
Влияние серотонина на спонтанную электрическую активность головного мозга 115

Влияние серотонина на вызванные потенциалы головного мозга 128
Влияние серотонина на высшую нервную деятельность животных 145

Глава V. **Серотонин и психическая деятельность** . . . 149

Изменения метаболизма серотонина у психически больных 150
Влияние серотонина, его предшественников и некоторых его аналогов на психическую функцию здоровых и психически больных людей 153
Влияние на психическую деятельность антагонистов серотонина 155
Связь обмена серотонина с действием психофармакологических средств 160

Заключение 167

Литература 171

Громова Елена Анатольевна

СЕРОТОНИН И ЕГО РОЛЬ В ОРГАНИЗМЕ

H. Gromova

SEROTONIN (5-HYDROXYTRYPTAMINE) AND ITS ROLE IN THE ORGANISM

Редактор *Б. М. Федоров*
Техн. редактор *А. М. Миронова*
Корректор *Л. Ф. Карасева*
Художественный редактор *Ф. К. Мороз*
Переплет художника *А. В. Курбачевского*

Сдано в набор 23/IV 1966 г. Подписано к печати 23/XI 1966 г. Формат бумаги $84 \times 108^1/_{32} = 5{,}75$ печ. л. (условных 9,66 л.), 9,59 уч.-изд. л. Бум. тип. № 2. Тираж 2700 экз. Т-13644 МН—71

Издательство «Медицина». Москва, Петроверигский пер., 6/8

Типография им. Смирнова Смоленского облуправления по печати, г. Смоленск, пр. им. Ю. Гагарина, 2. Заказ 4421.
Цена 74 коп.

74 коп.

МЕДИЦИНА—1966

Е.А.ГРОМОВА